



DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

PFIZER PRODUCTS INC. ✓

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA. ✓

Departamento o Estado

ESTADO DE CONNECTICUT

Dirección

EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340 ✓

Ciudad

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

CARLOS R. OLARTE

Dirección

CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad

SANTAFE DE BOGOTÁ

Teléfono

285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

WESLEY WARREN DAY, ANDREW GEORGE LEE, DAVID
DUANE THOMPSON.

Identificación

Dirección

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención COMPOSICIONES Y PROCEDIMIENTOS PARA TRATAR LA
OSTEOPOROSIS Y REDUCIR EL COLESTEROL

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

US

(32) Fecha

Enero 26, 2000 ✓

(31) No. Solicitud

60/188,923 ✓

US

Abril 21, 2000 ✓

60/205,327 ✓

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61 K 31/445, 31/45

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica ☒
- Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC Adjunto ☒
- Recibo de la tasa respectiva ☒
- Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación ☐
- Si se reivindica prioridad Andina: ☐
- Copia de la primera solicitud ☐
- Traducción oficial ☐
- Si se reivindica prioridad Unionista: ☐
- Copia certificada de la primera solicitud ☒
- Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior
- Traducción simple ☒
- Capítulo descriptivo ☒
- Dibujos, planos necesarios ☐
- Capítulo reivindicatorio ☒
- Tarjeta archivo propietarios según formato ☒
- Tarjeta archivo temático según formato ☒
- Extracto para publicación según formato ☒
- Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms ☐
- Otros Documentos Sustitución ☒

**SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO
QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD**

FIRMA

NOMBRE CARLOS R. OLARTE

CC. 79.782.747 de Bogotá

T.P.No. 74.295



3

Industria y Comercio**SUPERINTENDENCIA**

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radiacion : 00098254 00000000

Folios: 540

Fecha (AMD): 2000-12-28 18:36:06

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTAR

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 77,254

FECHA : DICIEMBRE 18 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	3149023	24,010,000.00
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	3149024	10,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	56005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL :	608,000.00

SGM SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

MIEMBROS DE LA FIRMA

BAKER & MCKENZIE

CALLE 35 No. 7-25, PISO 4

TELÉFONO: (57-1) 285-1400

SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.

COLOMBIA

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Nueva solicitud de Patente de Invención
Titulada : "COMPOSICIONES Y PROCEDIMIENTOS PARA
TRATAR LA OSTEOPOROSIS Y REDUCIR EL COLESTEROL".
Solicitante : PFIZER PRODUCTS INC.

ALVARO CORREA ORDOÑEZ, mayor de edad y vecino de Santafé de Bogotá, D.C. identificado como aparece al pie de mi firma, actuando en mi carácter de apoderado de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que SUSTITUYO el poder a mi conferido por la mencionada sociedad en el doctor CARLOS R. OLARTE, identificado con la Cédula de Ciudadanía No. 79.782.747 de Bogotá y con la Tarjeta Profesional No. 74.295.

El apoderado sustituto queda con las mismas facultades del principal.

Atentamente,



ALVARO CORREA ORDOÑEZ

C.C. No. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 20.281,

**DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Y PRESENTACION PERSONAL**

Ante el Notario Once del Circulo de Santafé de Bogotá, compareció [Firma]

Quien exhibió la C.C. No. 20743368

expedida en Chaparral T.P. 2028

y declaró que la firma y hella que aparecen en el presente memorial son suyas y que el contenido del mismo es cierto.

Memorial dirigido a Interesado

Santafé de Bogotá, D.C.

22 DIC 2028

Firma del Declarante

Autorizó la anterior Diligencia

NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ

REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA DEL CIRCULO DE
SANTAFÉ DE BOGOTÁ

JOSE MANUEL DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE

PODER

Dado y firmado en Nueva York, Estado de New York
 Unidos de América.
 A los 8 días del mes de Octubre de 1997

o facultad para sustituir
car dichas substitutiones

de New York

NOTARIO PUBLICO DE ESTE
ESTADO DE NEW YORK
FOTOCOPIA CONFIDE CON AL ORIGI-
NAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

DIC 2000

RJB RTJ m. O'NEILL
Traductor e Interpretador de Idiomas P.R.-Español
Resolución No. 98-0076 del Tribunal de Justicia
Municipal de San Juan

INVESTIGACIÓN ONCHAS

6 ~~6~~

Comisión expira el 19 de mayo de 1998

RECEIVED
MINISTERIO DE JUSTICIA
RESOLUCION No. 0041
Minijusticia
1996
DICIEMBRE 2000
SECRETARIA ONCE

7

/

Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

CERTIFICADO NOTARIAL

A los 8 días del mes de Octubre de 1997, el suscrito Notario

DA FE

1. Que **ALLEN J. SPIEGEL**, mayor y domiciliado en Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América, suscribió de su puño y letra el siguiente documento que antecede
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de **Vicepresidente** de la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.**
4. Que la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.** con sede en **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América** está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que está es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Resolución de Pfizer Products Inc. de fecha 24 de febrero de 1997.

[Firma manuscrita]

03 OCT 1997
Fiscal y Notario Oficial
Cédula No. 0041
Bogotá 1996

8
A

Firmado John (ilegible)
JOHN ALPHONSO
El Notario Público
Notario Público, Estado de Nueva York
No. 30-4859888
Calificado en el Condado de Nassau
Certificado Registrado en el Condado de Nueva York
Comisión expira el 19 de mayo de 1998-08-13

Estado de Nueva York)

)b.j.

Condado de Nueva York)

No.21320

Yo, **NORMAN GOODMAN**, Funcionario del Condado y Funcionario de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, en y para el Condado de Nueva York, una Corte de Registro, poseedor, por ley, un sello, CERTIFICO POR EL PRESENTE que

JOHN ALPHONSO

A través de quién se ejecutó el anterior reconocimiento de prueba, y cuyo nombre está suscrito en el mismo, era en el momento de ejecutar dicha prueba, un NOTARIO PUBLICO residente en el Estado de Nueva York, debidamente comisionada juramentada y autorizada por las leyes de dicho Estado, para tomar tales reconocimiento de prueba de escrituras y de otros instrumentos por escrito para ser registrados en dicho estado, y para tomar juramentos o afirmaciones en dicho Condado; que he comparado la firma de dicho NOTARIO PUBLICO con el ejemplar de su firma del archivo de mi oficina y creo firmemente que la firma del anterior certificado original es genuina.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, fijo mi firma y sello este 14 de octubre de 1997.

Firma ilegible

Funcionario del Condado

Funcionario de la Corte Suprema,

Condado de Nueva York

[Handwritten signature]
[Notary Seal]
NOTARIO PUBLICO
ESTADO DE NUEVA YORK
Nº 30-4859888
27 DIC 1997
Ministerio de Justicia

9

Legalización No. 148381 del Consulado de Colombia en Nueva York de la firma de Norman Goodman como Funcionario del Condado de Nueva York. Julio 31 de 1997.

Firma ilegible
Federico Mejía Mejía
Cónsul de Colombia

Legalización No. 065918 del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia de la firma de Federico Mejía como Cónsul de Colombia en Nueva York, Estados Unidos de América. Santa fe de Bogotá, agosto 13 de 1998.

Firma ilegible
Jefe de Legalizaciones

Traducción Oficial, de un texto del idioma inglés.
Traducción Oficial realizada por ROBERTO M. OLARTE GARCIA,
Traductor e intérprete oficial juramentado según Resolución 0041 del Ministerio de Justicia 1996. Santa fe de Bogotá, agosto 13, 1998.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 18 AM 9:53

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTÁ D.C.

Roberto M. Olarte Garcia
ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e intérprete oficial
Resolución No. 0041
Ministerio de Justicia 1996

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

173813-2-11

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, NY 10017

TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

10
/

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA:

Que el (la) Sr.(a) **NORMAN GOODMAN**, Clerk del Condado de New York Estados Unidos de América, certifica que **JOHN ALPHONSO** es Notario Público del Estado de New York y que ejercía en la fecha las funciones allí expresadas y que la firma y sellos que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que el notario citado autenticó el documento adjunto firmado por **ALLEN J. SPIEGEL** en su calidad de **VICEPRESIDENTE** de la firma **PFIZER PRODUCTS, INC.**, compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de su país y cumple con su objeto social de acuerdo con las mismas.

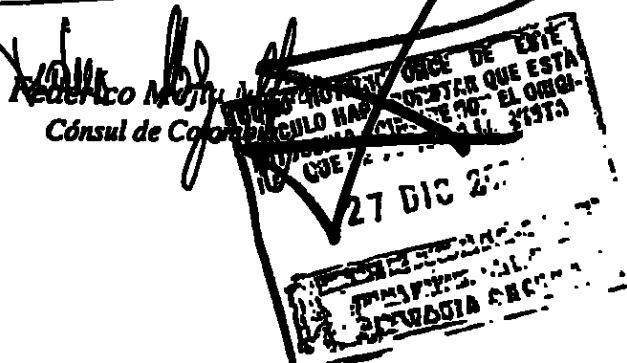
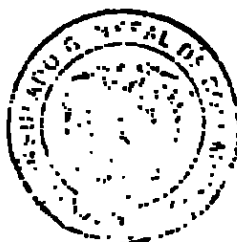
Que ha tenido a la vista los documentos probatorios de los hechos citados y constatados por el Notario Público y el County Clerk de New York, los cuales forman parte integral del presente documento.

Se expide esta certificación en concordancia con el artículo 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio a solicitud del interesado a los 31 días del mes de Julio de 1998.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CIENTO Y SEIS DOLARES US\$55.00 RECIBO No. 147781



RECEIVED
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
90 AUG 13 9:15
JEFE DE LEGACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
065418
Cuya firma aparece en
documento de serie
LAS FUNCIONES INDICADAS



State of New York
County of New York }

21320

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal, DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

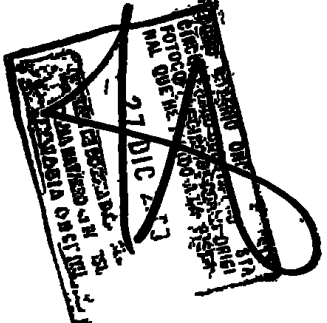
whose name is subscribed to the annexed Affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act; and that pursuant to law a commission or a certificate of his official character with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my official seal this

OCT 1 1991

FEE PAID \$3.00

Norman Goodman
County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO: 286-1488

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

The undersigned, PFIZER PRODUCTS INC., a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America, located in Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, United States of America, declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or
JAMES W.F. RAISBECK and/or
LUZ HELENA VILLAMIL and/or
CARLOS R. OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

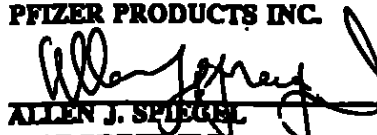
Trademark registrations, renewals, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, deposit of commercial names, changes of address. Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address,

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in New York, New York, USA

Dated 08 October 1997

PFIZER PRODUCTS INC.


ALLEN J. SPIEGEL
VICE PRESIDENT

PODER

La abajo firmada

PFIZER PRODUCTS INC.

domiclada en
Eastern Point Road, Groton
Connecticut 06340,
Estados Unidos de América.

declara por el presente otorgar a
ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o
JAMES W. F. RAISBECK y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS R. OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Registro de marcas renovaciones, fusiones, cambios de nombre, trasposos, presentación y tramitación de oposiciones, depositos de nombres comerciales, cambios de dirección, continua otorgar a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en cualquier momento revocar las dichas sustituciones.

Dado y firmado en New York, Estado de

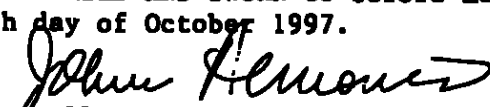
New York, Estados Unidos de América

Unidos de América

a los 8 días del mes de Octubre 1997

State of New York)
County of New York)

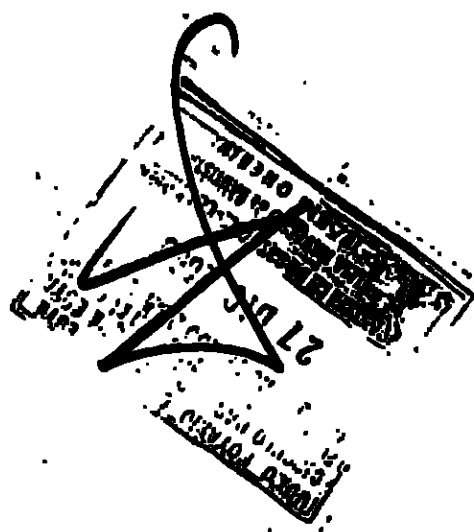
SUBSCRIBED AND SWORN to before me this
8th day of October 1997.


JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998



* Continuación...

Registro de Patentes de Invención,
fusiones, cambios de nombre,
traspasos, presentación y
tramitación de oposiciones,
cambios de dirección.



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO: 288-1488

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 8th day of October

1997, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That ALLEN J. SPIEGEL

of age and domiciled in New York, New York,
United States of America,

set his hand on the foregoing document

2. That the grantor is to me personally know and that he/she has
legal capacity to execute the instrument

3. That the grantor has executed the foregoing document
as

VICE PRESIDENT

of the juridical person

PFIZER PRODUCTS INC.

4. That the juridical person
PFIZER PRODUCTS INC.

having its home office in Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340, United States of America,

is duly organized, has present existence and that the purposes for
which the power of attorney is within the scope of its corporate
purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her
representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic
documents for such purpose exhibited to me and which I mention
specifically, giving their dates and their origin or source:

Resolution of Pfizer Products Inc. dated
24 February 1997.

John Alphonso

JOHN ALPHONSO

Notary Public, State of New York
Notary No. 4659888

Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 8 días del mes de Octubre

de 19 97, el suscrito Notario

DA FE

1. Que ALLEN J. SPIEGEL

mayor y domiciliado en
New York, Estado de New York,
Estados Unidos de América.
suscrito de su puño y letra el documento que antecede

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal
para el otorgamiento

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su
carácter de:

Vice-presidente

de la persona jurídica

PFIZER PRODUCTS INC.

4. Que la persona jurídica

PFIZER PRODUCTS INC.

con sede en

Eastern Point Road, Groton,

Connecticut 06340, Estados Unidos de América
está legalmente constituida, que tiene existencia legal y que el
acto para el cual se ha otorgado el poder, está comprendido en sus
que constituyen su objeto social

5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta
y que esta es legítima

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los
siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y
que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su
origen o procedencia:

Resolución de Pfizer Products Inc. de
fecha 24 de febrero de 1997.

El Notario Público



14
721

A QUIENES LES SEAN PRESENTADOS ESTOS DOCUMENTOS:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

La Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

19 de septiembre de 2000

POR LA PRESENTE CERTIFICO QUE EL DOCUMENTO ADJUNTO ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA MAS ADELANTE, A LA QUE LE FUE OTORGADA FECHA DE PRESENTACION AL CUMPLIR LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS EN EL ARTICULO 111 TITULO 35 DEL CODIGO DE LOS ESTADOS UNIDOS, Y QUE OBRA EN EL REGISTRO DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS.

NUMERO DE SOLICITUD: 60/188,923

FECHA DE PRESENTACION: 26 de enero de 2000

Por delegación del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

W. MONTGOMERY

Oficial de certificaciones

PATRICIA KUCH MORENO
ING. Y AL. KAN
c. ... no. 113
Tel. 516 55 55 - MADRID

IMPRESO DE SOLICITUD PROVISIONAL

Instancia para registrar una SOLICITUD PROVISIONAL bajo CFR 37 1.53(b) (2).

N° de Archivo PC10635 Escriba una cruz (+) en esta casilla ±

2° Apellido	1er Apellido	Inicial	Residencia (ciudad y estado o país)
Thompson	David	D.	Gales Ferry, CT
Lee	Andrew	G.	Old Lyme, CT
Day	Wesley	W.	Old Lyme, CT

TITULO DE LA INVENCION (máximo 280 caracteres)

COMPOSICIONES Y PROCEDIMIENTOS PARA TRATAR LA OSTEOPOROSIS Y REDUCIR EL COLESTEROL

DIRECCION PARA LA CORRESPONDENCIA

Gregg C. Benson
Pfizer Inc.
Patent Department, MS 4519
Eastern Point Road, Groton, CT 06340

ANEXOS DE LA SOLICITUD (Revisar todas los aplicables)

☒ Descripción,	44
☒ Reivindicaciones,	31
☒ Dibujos	Núm. hojas 1
☒ Otros (especificar)	Resumen, 1 página

FORMA DE PAGO (señalar una de las opciones)

☐ Se adjunta cheque o pago en metálico para cubrir tasas solicitud provisional	IMPORTE TASAS SOLICITUD PROVISIONAL (\$)	\$150
☒ El Comisionado está autorizado para cargar las tasas de solicitud en la Cuenta número 16-1445		

La invención fue realizada por una agencia del Gobierno de los Estados Unidos o bajo contrato con una agencia del Gobierno de los Estados Unidos

☒ No

☐ Sí, el nombre de la agencia del Gobierno de los Estados Unidos y el n° de contrato son:

Respetuosamente presentado,
FIRMA (ilegible)
Steven W. Collier

FECHA 26-01-2000
N° DE REGISTRO 42,429
(si procede)

☐ Inventores Adicionales es especifican en las hojas adjuntas

UNICAMENTE SOLICITUD PROVISIONAL

CORREO URGENTE N° EJ248205145US

PC10633SWC

1

Estados Unidos de América 60/188,923 solicitada el 26/01/2000

COMPOSICIONES Y PROCEDIMIENTOS PARA TRATAR LA
OSTEOPOROSIS Y REDUCIR EL COLESTEROL

AMBITO DE LA INVENCION

5 Esta invención se refiere a composiciones
farmacéuticas que contienen combinaciones de
agonistas/antagonistas de estrógeno y estatinas, y a sales
farmacéuticamente aceptables de éstas, a estuches que
10 contienen dichas composiciones y a procedimientos de uso
de dichas combinaciones para prevenir la pérdida ósea y/o
estimular la formación de hueso y reducir los niveles de
lípidos en sangre. Las combinaciones y procedimientos son
útiles para tratar a sujetos que sufren osteoporosis,
fractura o deficiencia ósea, hiperparatiroidismo primario
15 o secundario, enfermedad periodontales, enfermedad ósea
metastásica, enfermedad ósea osteolítica o que han
experimentado cirugía ortopédica u oral y para el
tratamiento de enfermedades cardiovasculares,
aterosclerosis e hiperlipidemia, o que presentan síntomas
20 de riesgo cardíaco.

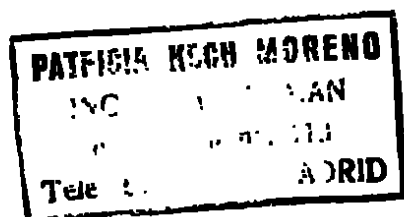
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El estrógeno altera las concentraciones de lípidos en
suero, los sistemas de coagulación y fibrinolítico,
25 sistemas antioxidantes y la producción de otras moléculas

vasoactivas, como óxido nítrico y prostaglandinas, todas las cuales pueden influir en el desarrollo de enfermedades vasculares.

5 Los efectos de la terapia de estrógenos sobre las concentraciones de lípidos en suero pueden ser en gran medida el resultado de efectos mediados por receptor de estrógeno sobre la expresión hepática de genes de apoproteínas. Muchos estudios, incluyendo un gran ensayo
10 aleatorizado y controlado, (The Writing Group for the PEPI Trial, JAMA, 1995, 273:199-208. [Erratum, JAMA 1995, 274:1676]) han documentado que la terapia de estrógenos en mujeres postmenopáusicas reduce las concentraciones de colesterol total en suero y de colesterol de lipoproteínas
15 de baja densidad (LDL), aumenta las concentraciones de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y las concentraciones de triglicéridos, y reduce las concentraciones de lipoproteínas Lp(a) del suero. La expresión hepática de los genes para diversas proteínas de
20 coagulación y fibrinolíticas está también regulada por estrógeno mediante receptores de estrógeno.

Las estatinas inhiben la enzima HMG-CoA reductasa que cataliza la conversión de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) a mevalonato en una etapa temprana y
25

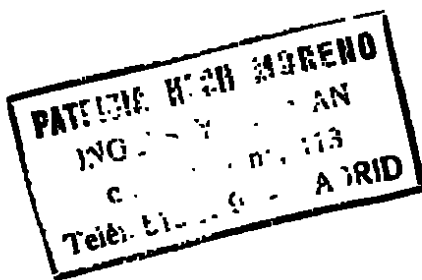


18
~~18~~

limitante de la velocidad en la ruta biosintética del
colesterol. Se cree que este efecto es responsable de que
las estatinas se consideren como potentes agentes
reductores de lípidos. El efecto de formación de hueso de
5 las estatinas puede deberse a su capacidad de aumentar la
velocidad de formación de hueso mediante la estimulación
de factores de crecimiento como la proteína-2 morfogénica
de hueso (BMP-2) (Mundy, G., et al., Science, 1999,
286:1946-1949).

10

La estatinas incluyen compuestos como simvastatina,
descrita en el documento U.S. 4.444.784, pravastatina,
descrita en el documento U.S. 4.346.227, cerivastatina,
descrita en el documento U.S. 5.502.199, mevastatina,
15 descrita en el documento U.S. 3.983.140, velostatina,
descrita en los documentos U.S. 4.448.784 y U.S. 4.450.171,
fluvastatina, descrita en el documento U.S. 4.739.073,
compactina, descrita en el documento U.S. 4.804.770,
lovastatina, descrita en el documento U.S. 4.231.938,
20 dalvastatina, descrita en la Solicitud Europea de Patente
N° de Publicación 738510 A2, fluindostatina, descrita en
la Solicitud Europea de Patente N° de Publicación 363934
A1, atorvastatina, descrita en la Patente de Estados Unidos
N° 4.681.893, atorvastatina calcio, descrita en la Patente
25 de Estados Unidos n° 5.273.995, dihidrocompactina, descrita



19
/

en el documento U.S. 4.450.171, ZD-4522, descrita en la Patente de Estados Unidos N° 5.260.440, bervastatina, descrita en la Patente de Estados Unidos n° 5.082.859 y NK-104, descrita en la Patente de Estados Unidos n° 5.102.888.

5

Altos niveles de colesterol en sangre y lípidos en sangre son estados implicados con el comienzo de la aterosclerosis. Es bien conocido que los inhibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA) son eficaces en la reducción del nivel de colesterol en plasma sanguíneo, especialmente de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) en humanos (Brown and Goldstein, N. Engl. J. Med., 1981, 305:515-517). Se ha establecido ahora que la reducción de los niveles de LDL-C permite la protección de enfermedades cardíacas coronarias (véase, por ejemplo, The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), Lancet, 1994, 344:1383-89, y Shepherd, J. et al., Prevention of coronary heart disease with prevastatin in men with hypercholesterolemia, N. Engl. J. Med., 1995, 333:1301-07).

La enfermedad cardíaca coronaria es una enfermedad multifactorial en la que la incidencia y gravedad están

afectadas por el perfil de lípidos, la presencia de diabetes y el sexo del sujeto. La incidencia está afectada también por fumar e hipertrofia ventricular izquierda, que es secundaria a la hipertensión. Para reducir significativamente el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria es importante gestionar todo el espectro de riesgos. Por ejemplo, los ensayos de intervención de hipertensión no han conseguido demostrar una completa normalización de la mortalidad cardiovascular debida a enfermedades cardíacas coronarias. El tratamiento con inhibidores de la síntesis del colesterol en pacientes con o sin enfermedad de arterias coronarias reduce la incidencia de morbilidad cardiovascular y el riesgo de mortalidad.

15

La incidencia de enfermedades cardiovasculares difiere significativamente entre hombres y mujeres, en parte debido a diferencias en factores de riesgo y hormonas (Barrett-Connor E. Circulation 1997, 95:252-64). La incidencia de enfermedades ateroscleróticas en mujeres premenopáusicas es baja, aumenta en mujeres postmenopáusicas y se reduce a niveles premenopáusicos en mujeres postmenopáusicas que reciben terapia de estrógenos (Barrett-Connor E., Circulation 1997, 95:252-64, Stampfer, M.J., et al., N. Engl. J. Med. 1991, 325:756-62, Grady D., et al., Ann.

25

21
/

Intern. Med. 1992, 117:1016-37). Hasta hace poco, los efectos ateroprotectores del estrógeno eran atribuidos principalmente a los efectos de la hormona sobre las concentraciones de lípidos en suero. Sin embargo, las alteraciones inducidas por estrógeno en los lípidos en suero dan cuenta de sólo aproximadamente un tercio de los beneficios clínicos observados del estrógeno (Grady D., et al., Ann. Intern. Med. 1992, 117:1016-37, Mendelsohn, M.E., Karas, R.H. Curr. Opin. Cardiol. 1994, 9:619-26, Bush T.L., et al., Circulation 1987, 75:1102-9). Los resultados, sin embargo, pueden ser no obstante significativos. Se cree ahora también que las acciones directas del estrógeno sobre los vasos sanguíneos contribuyen sustancialmente a los efectos protectores cardiovasculares del estrógeno (Mendelsohn, M.E., Curr. Opin. Cardiol. 1994, 9:619-26, Farhat, M.Y., et al., FASEB J 1996, 10:615-24).

La hormona estrógeno tiene un profundo efecto sobre el sistema vascular de tanto hombres como mujeres, aunque su administración está asociada a otros efectos que pueden ser indeseables. El estrógeno aumenta la vasodilatación e inhibe la respuesta de los vasos sanguíneos a lesiones y al desarrollo de aterosclerosis. La vasodilatación inducida por estrógeno aparece de 5 a 20 minutos después de administrar el estrógeno y no depende de cambios en la



22
2

expresión de los genes; esta acción del estrógeno se refiere a veces como "no genómica". La inhibición inducida por estrógeno de la respuesta a una lesión vascular y el efecto preventivo del estrógeno frente a la aterosclerosis aparecen durante un periodo de horas o días después del tratamiento con estrógeno y dependen de cambios en la expresión de los genes en los tejidos vasculares; estas acciones se refieren a veces como "genómicas".

10 Existen dos receptores de estrógeno, receptor de estrógeno α y receptor de estrógeno β , siendo ambos miembros de la superfamilia de los receptores de hormonas esteroideas (Walter P., et al., Proc. Nad. Acad. Sci USA 1985, 82:7889-93, Kuiper G.G.J.M, et al., Proc. Nad. Acad. Sci USA 1996, 93:5925-30). Los receptores de estrógeno α y β tienen una considerable homología y, como todos los receptores de hormonas esteroideas, son factores de transcripción que alteran la expresión génica cuando se activan. (Walter P., et al., Proc. Nad. Acad. Sci USA 1985, 82:7889-93, Kuiper G.G.J.M, et al., Proc. Nad. Acad. Sci USA 1996, 93:5925-30, Shibata, H., et al., Recent Prog. Horm. Res. 1997, 52:141-65, Evans, R.M., Science 1988, 240:889-95, Brown, M., Hematol. Oncol. Clin. North. Am. 1994, 8:101-12). Los vasos sanguíneos son estructuras complejas, con paredes que contienen células de músculo

13
7

liso y un recubrimiento celular endotelial. Las células
endoteliales vasculares y de músculo liso se unen a
estrógeno con alta afinidad (Mendelsohn, M.E., et al.,
Curr. Opin. Cardiol. 1994, 9:619-26, Farhat, M.Y., et al.,
5 FASEB J. 1996, 10:615-24) y el receptor de estrógeno α se
ha identificado en ambos tipos de células vasculares en
mujeres y hombres (Karas, R.H., et al., Circulation 1994,
89:1943-59, Losordo, D.W., et al., Circulation 1994,
89:1501-10, Venkov, C.D., et al., Circulation 1996, 94:727-
10 33, Kim-Schulze, S., et al., Circulation 1996, 94:1402-7,
Caulin-Glaser T., et al., J. Clin. Invest. 1996, 98:36-42)
así como en células de miocardio (Grohe C., et al., FEBS
Lett. 1997, 416:107-12).

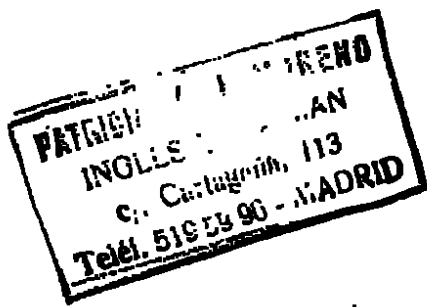
15 El receptor de estrógeno α activa genes objetivo
específicos en células de músculo liso y endoteliales
vasculares (Karas, R.H., et al., Circulation 1994, 89:1943-
50, Venkov, C.D., et al., Circulation 1996, 94:727-33, Kim-
Schulze S., et al., Circulation 1996, 95:1402-7, Caulin-
20 Glaser, T., et al., J. Clin. Invest. 1996, 98:36-42, Koike
H., et al., J. Vasc. Surg. 1996, 23:477-82). El receptor
de estrógeno β es estructural y funcionalmente distinto del
receptor de estrógeno α . El receptor de estrógeno funcional
 β está también presente en células de miocardio, en las que
25 regula la expresión de sintasas de óxido nítrico.

El hueso es un tejido que está sujeto a renovación. Los osteoblastos que producen hueso nuevo y los osteoclastos que destruyen hueso equilibran la homeostasis ósea. Las actividades de estas células están reguladas por un gran número de citocinas y factores de crecimiento, muchos de los cuales se han identificado y clonado. Mundy ha descrito el conocimiento actual relativo a estos factores (Mundy G.R., et al., Clin. Orthop. 1996, 324:24-28, Mundy G.R., J. Bone Miner. Res. 1993, 8:pág. 505-10.

10

Se han identificado los factores del crecimiento que estimulan la formación de hueso. Entre estos últimos factores están el factor de crecimiento transformante, los factores de crecimiento de unión a heparina (factor de crecimiento de fibroblasto ácido y básico), los factores de crecimiento parecidos a la insulina (factor de crecimiento parecido a la insulina I y factor de crecimiento parecido a la insulina II) y una familia recientemente descrita de proteínas llamadas proteínas morfogenéticas de hueso (BMP). Todos estos factores de crecimiento tienen efectos sobre otros tipos de células, así como en células óseas. Las BMP son nuevos factores de la superfamilia extendida del factor del crecimiento β transformante. Las BMP fueron identificadas por Wozney J. et al., Science 1988, 242:1528-34, siguiendo descripciones

25



25
K

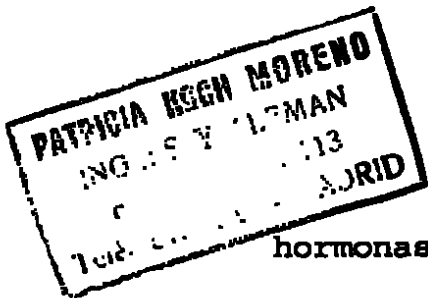
anteriores que caracterizaban la actividad biológica en extractos de hueso desmineralizado (Urist M., Science, 1965, 150:893-99). Las BMP2 y BMP4 recombinantes pueden inducir la formación de hueso nuevo cuando se inyectan localmente en los tejidos subcutáneos de ratas (Wozney J., Molec. Reprod. Dev. 1992, 32:160-67). Estos factores se expresan por osteoblastos normales cuando se diferencian y se ha mostrado que estimulan la diferenciación de osteoblastos y la formación de nódulos óseos in vitro, así como la formación ósea in vivo (Harris S., et al., J. Bone Miner. Res. 1994, 9, 855-63).

Cuando los osteoblastos se diferencian de los precursores como células maduras de formación de hueso, expresan y segregan una serie de enzimas y proteínas estructurales de la matriz ósea, incluyendo colágeno de tipo 1, osteocalcina, osteopontina y fosfatasa alcalina (Stein G., et al., Curr. Opin. Cell. Biol. 1990, 2:1018-27, Harris S. et al., (1994), supra). También sintetizan una serie de péptidos reguladores del crecimiento, que se almacenan en la matriz ósea y son presuntamente responsables de la formación ósea normal. Estos péptidos reguladores del crecimiento incluyen las BMP (Harris S., et al., (1994), supra). En estudios de cultivos primarios de osteoblastos calvarios de rata fetal, las BMP 1, 2, 3,

4 y 6 se expresan en células cultivadas antes de la
formación de nódulos óseos mineralizados (Harris S., et
al., (1994), supra). Como la fosfatasa alcalina,
osteocalcina y osteopontina, las BMP se expresan por
5 osteoblastos cultivados cuando éstos proliferan y se
diferencian.

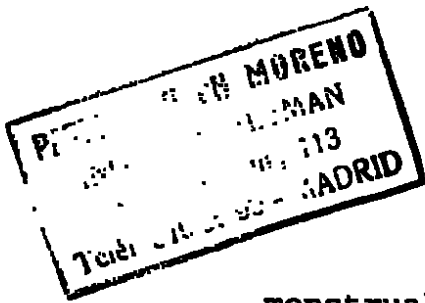
En mujeres premenopáusicas, el 17- β -estradiol
producido por los ovarios es el principal estrógeno
10 circulante. Las concentraciones de estradiol en suero son
bajas en chicas preadolescentes y aumentan con la
menarquia. En mujeres, oscilan entre alrededor de 100 pg
por mililitro (367 pmol por litro) en la fase folicular a
alrededor de 600 pg por mililitro (2.200 pmol por litro)
15 en el momento de la ovulación. Pueden aumentar hasta casi
20.000 pg por mililitro (70.000 pmol por litro) durante el
embarazo. Después de la menopausia, las concentraciones de
estradiol en suero caen a valores similares o menores a los
de hombres de edad similar (5 a 20 pg por mililitros [18
20 a 74 pmol por litro]) (Yen, S.S.C. y Jaffe, R.B., Eds.
Reproductive Endocrinology: Physiology, Patophysiology and
Clinical Management, 3ª ed. Filadelfia: W.B. Saunders,
1991).

25 El cáncer de mama es una enfermedad dependiente de



27

hormonas. Las mujeres sin ovarios en funcionamiento que no reciben nunca reemplazamiento de estrógenos, no desarrollan cáncer de mama. La proporción mujer a hombre para la enfermedad es de alrededor de 150 a 1. Una multitud de descubrimientos indican que las hormonas juegan un papel crítico como estimulantes de la enfermedad. Para la mayoría de las malignidades epiteliales, una gráfica log-log de incidencia frente a edad muestra un aumento en línea recta por cada año de vida. Una gráfica similar para cáncer de mama muestra el mismo aumento en línea recta, pero con una reducción en la pendiente empezando a la edad de la menopausia. Las tres fechas en la vida de una mujer que tienen un mayor impacto sobre la incidencia de cáncer de mama son la edad de la menarquía, la edad del primer embarazo completado y la edad de la menopausia. Las mujeres que experimentan la menarquía a los 16 años tienen sólo un 50 a 60% de riesgo de cáncer de mama en toda su vida del de las mujeres que experimentaron la menarquía a los 12 años. De manera similar, la menopausia que aparece 10 años antes de la edad media (52 años), natural o inducida quirúrgicamente, reduce el riesgo de cáncer de mama en toda la vida en alrededor de un 35%. Comparado con mujeres nulíparas, las mujeres que han tenido un primer embarazo completo a la edad de 18 años tienen un 30 a 40% más de riesgo de cáncer de mama. Así, la longitud de la vida



B
Z

menstrual, particularmente la fracción que aparece antes del primer embarazo completo, es un componente sustancial del riesgo total de cáncer de mama. Este factor puede explicar un 70 a 80% de la variación en la frecuencia de

5 cáncer de mama en diferentes países.

La variación internacional ha proporcionado algunos de los indicios más importantes sobre carcinogénesis hormonal. Una mujer que viva 80 años en América del Norte

10 tiene 1 posibilidad entre 9 de desarrollar cáncer de mama invasivo. Las mujeres asiáticas tienen de un quinto a un décimo del riesgo de cáncer de mama de las mujeres en América del Norte o Europa Occidental. Las mujeres asiáticas tienen concentraciones sustancialmente menores

15 de estrógenos y progesterona. Estas diferencias no pueden explicarse con una base genética, porque las mujeres asiáticas que viven en un entorno occidental tienen un riesgo idéntico al de sus equivalentes occidentales. Estas mujeres difieren notablemente también en altura y peso de

20 las mujeres asiáticas en Asia, la altura y el peso son reguladores críticos de la edad de la menarquía y tienen efectos sustanciales en las concentraciones de estrógenos en plasma. (Lippman, M.E., *Breast Cancer*, capítulo 91, en Harrison's Principles of Internal Medicine, 14ª ed., 1998).

25 De esta manera, a pesar de los efectos beneficiosos que

juegan los estrógenos en mantener la salud, la administración de estrógenos puede causar también efectos adversos en la salud de un sujeto, como un riesgo aumentado de cáncer de mama.

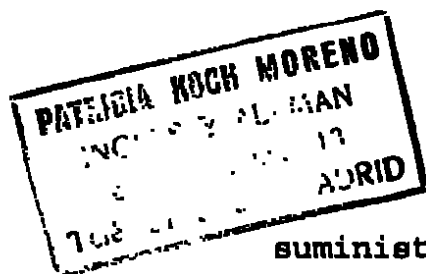
5

La menopausia aparece naturalmente a una edad media de 50 a 51 años en los EE.UU. Según envejecen los ovarios, se reduce la respuesta a las gonadotropinas pituitarias (hormona estimulante de folículo [FSH] y la hormona luteinizante [LH]), dando como resultado inicialmente fases foliculares más cortas (y así ciclos menstruales más cortos), menos ovulaciones, una producción reducida de progesterona y más irregularidad en los ciclos. Eventualmente, el folículo deja de responder y no produce estrógenos. La fase de transición, durante la cual una mujer deja la etapa reproductiva, empieza antes de la menopausia. Se denomina el climaterio o perimenopausia, aunque muchas personas se refieren a ella como menopausia.

20

La menopausia prematura se refiere a fallos del ovario de causa desconocida que aparecen antes de los 40 años. Puede estar asociado con fumar, vivir en altitud o un pobre estado nutricional. La menopausia artificial puede ser el resultado de ooforectomía, quimioterapia, radiación de la pelvis o cualquier procedimiento que perjudique el

25



30 / 2

suministro sanguíneo a los ovarios.

Las composiciones y procedimientos de la presente invención actúan estimulando la formación de hueso, reduciendo el colesterol en sangre y tratando la hiperlipidemia. Estos efectos se consiguen mediante las composiciones y procedimientos de la invención con una reducción sustancial de la propensión concomitante a los efectos adversos asociados con la administración de estrógenos. Sin vincularse a ninguna teoría, se cree que la administración del agonista/anagonista de estrógeno de la invención da como resultado un efecto de prevención de pérdida ósea y un efecto reductor de lípidos distintos de los de las estatinas. El efecto general combinado del tratamiento combinado con agonistas/antagonistas de estrógeno y estatinas es beneficioso y está sustancialmente libre de los efectos adversos atribuidos a la administración de estrógenos.

20

BREVE DESCRIPCION DE LA GRAFICA

La figura 1 es una gráfica de unión competitiva log-lineal de PPTN y 17β -estradiol a receptor de estrógeno humano. El eje X representa el porcentaje de estrógeno marcado radiactivamente unido al receptor. El eje Y representa la concentración molar de ligando añadido. Los

25

valores son media $\pm$ sem.

RESUMEN DE LA INVENCION

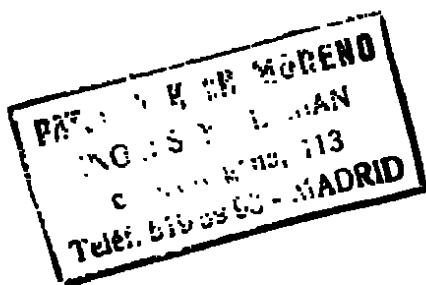
Esta invención se refiere a composiciones
5 farmacéuticas útiles para estimular la formación de hueso
y/o prevenir la pérdida ósea y reducir el colesterol en
sangre. Las composiciones comprenden un
agonista/antagonista de estrógeno y una estatina y un
portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
10 Las composiciones ejercen un efecto que es aditivo o mayor
que la suma de los efectos individuales de los
agonistas/antagonistas de estrógeno y estatinas cuando se
administran por separado.

15 Un segundo aspecto de la invención se refiere a
procedimientos de estimulación de la formación de hueso y/o
prevención de la pérdida ósea y reducción de colesterol en
sangre. Los procedimientos comprenden la administración de
una cantidad eficaz de las composiciones farmacéuticas como
20 se han descrito en la presente o la coadministración de los
compuestos activos de las composiciones.

Un tercer aspecto de la invención es que las
composiciones y los procedimientos para estimular la
25 formación de hueso y/o la prevención de pérdida ósea y

reducción de colesterol en sangre, reducen sustancialmente la propensión concomitante a los efectos adversos asociados con la administración de estrógenos.

5 Como cuarto aspecto, la presente invención proporciona
estuches para uso por un consumidor para estimular la
formación de hueso y/o prevenir la pérdida ósea y reducir
el colesterol en sangre. El estuche comprende: a) una
composición farmacéutica que comprende un
10 agonista/antagonista de estrógeno y un portador, vehículo
o diluyente farmacéuticamente aceptable, b) una composición
farmacéutica que comprende una estatina y un portador,
vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, y c)
instrucciones que describen un procedimiento de uso de las
15 composiciones farmacéuticas para estimular la formación de
hueso y/o prevenir la pérdida ósea y reducir el colesterol
en sangre u otro estado específico relacionado con estos
efectos. Las instrucciones pueden indicar también que el
estuche es para estimular la formación de hueso y/o
20 prevenir la pérdida ósea y reducir el colesterol en sangre
u otro estado específico relacionado con estos efectos,
reduciendo sustancialmente la propensión concomitante a los
efectos adversos asociados con la administración de
estrógenos. El agonista/antagonista de estrógeno y la
25 estatina contenidos en el estuche pueden estar



33
A

opcionalmente combinados en la misma composición farmacéutica.

5 Como quinto aspecto, la presente invención proporciona el uso de los agonistas/antagonistas de estrógeno de la presente invención y estatinas para la fabricación de un medicamento para estimular la formación de hueso y/o prevenir la pérdida ósea y reducir el colesterol en sangre. Estas indicaciones se tratan también por el medicamento a
10 la vez que se reduce sustancialmente la propensión concomitante a los efectos adversos asociados con la administración de estrógenos.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

15 La presente invención se refiere a composiciones y procedimientos para estimular la formación de hueso y/o prevenir la pérdida ósea y reducir el colesterol en sangre y tratar la hiperlipidemia. A menos que se especifique otra cosa, los términos siguientes tienen los significados
20 definidos a continuación:

Como se utiliza en la presente, "limitar" y "tratar" son términos intercambiables como "limitación" y "tratamiento" y, como se utilizan en la presente, incluyen
25 tratamiento preventivo (por ejemplo profiláctico) y

tratamiento paliativo o el acto de proporcionar tratamiento preventivo o paliativo. Los términos incluyen un retraso del desarrollo de síntomas de déficit óseo y/o la reducción de la gravedad de dichos síntomas que se desarrollarán o se espera que se desarrollen. Los términos incluyen además mejorar los síntomas de déficits óseos o de cartílago existentes, prevenir síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, prevenir o revertir la resorción ósea y/o estimular el crecimiento óseo. Así, los términos indican que se ha conferido un resultado beneficioso a un sujeto vertebrado con un déficit de cartílago, óseo o esquelético, o con el potencial de desarrollar dicho déficit. Por "déficit óseo" se quiere significar un desequilibrio en la proporción de formación de hueso a resorción de hueso, de modo que, si no se modifica, el sujeto exhibirá menos hueso que el deseado, o los huesos del sujeto estarán menos intactos y coherentes de lo deseado. El déficit óseo puede ser resultado también de fractura, intervención quirúrgica o enfermedad dental o periodontal. Por "déficit de cartílago" se quiere significar cartílago dañado, menos cartílago del deseado o cartílago que está menos intacto y coherente de lo deseado. Los términos incluyen también la reducción de los niveles de colesterol en sangre existentes y la prevención de la elevación de los niveles

35
K

de colesterol en sangre y los síntomas y estados causados o relacionados con los niveles de colesterol en sangre, como aterosclerosis e hiperlipidemia, o riesgo cardiaco aumentado.

5

Los usos representativos de las composiciones y procedimientos de la presente invención incluyen: reparación de los defectos y deficiencias óseas, como las que aparecen en fracturas cerradas, abiertas y sin unión, uso profiláctico en la reducción de fracturas cerradas y abiertas, estimulación de la curación del hueso en cirugía plástica, estimulación del encarnamiento del hueso en articulaciones protésicas no cementadas e implantes dentales, elevación del pico de masa ósea en mujeres perimenopáusicas, tratamiento de deficiencias del crecimiento, tratamiento de enfermedades y defectos periodontales y otros procedimientos de reparación dental, aumento de la formación de hueso durante la osteogénesis de distracción y tratamiento de otros trastornos esqueléticos, como osteoporosis relacionada con la edad en mujeres u hombres, osteoporosis postmenopáusica, osteoporosis inducida por glucocorticoides u osteoporosis por desuso y artritis, o cualquier estado que se beneficie de la estimulación de la formación de hueso. Las composiciones y procedimientos de la presente invención

10

15

20

25

pueden ser útiles también en la reparación de la resección
congénita, inducida por trauma o quirúrgica, de hueso (por
ejemplo para tratamiento de cáncer) y en cirugía cosmética.
Además, las composiciones y procedimientos de la presente
5 invención pueden utilizarse para tratar defectos o
trastornos de cartílagos, y son útiles para curar heridas
o reparar tejidos.

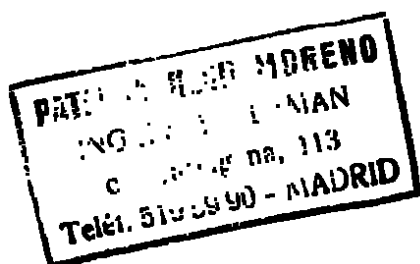
El déficit o defecto óseo o de cartílago puede
10 tratarse en sujetos vertebrados por administración de las
composiciones de la invención. Las composiciones de la
invención pueden administrarse sistémica o localmente. Para
uso sistémico, los compuestos de la presente están
formulados para suministro parenteral (por ejemplo,
15 intravenoso, subcutáneo, intramuscular, intraperitoneal,
intranasal o transdérmico) o entérico (por ejemplo oral o
rectal), según los procedimientos convencionales. La
administración intravenosa puede ser mediante una serie de
inyecciones o por infusión continua a lo largo de un
20 periodo extendido. La administración por inyección, u otras
vías de administración espaciada discretamente, puede
realizarse a intervalos desde semanalmente a de una a tres
veces diarias. Como alternativa, las composiciones
descritas en la presente pueden administrarse de manera
25 cíclica (administración del compuesto descrito, seguido de

no administración, seguido de administración de las composiciones descritas, y así). El tratamiento continuará hasta conseguir el resultado deseado.

5 Un "sujeto" es un animal, incluyendo un humano, que es tratable con las composiciones, procedimientos y estuches de la presente invención. El término "sujeto" o "sujetos" se pretende que se refiera tanto al género masculino como al femenino, a menos que se indique un
10 género específicamente.

 "Efectos adversos asociados con estrógeno" incluye blandura de pecho, inflamación, dolor de cabeza, coagulación sanguínea y hemorragia menstrual aumentadas en
15 mujeres. La terapia de estrógenos sin oposición aumenta el riesgo de carcinoma endométrico. Las mujeres con terapia de estrógenos a largo plazo pueden tener un riesgo aumentado que no revierte por progestágeno concurrente (N. Engl. J. Med., 1995, 332:1589). En hombres, los efectos
20 adversos del estrógeno incluyen una coagulación sanguínea aumentada, ginecomastia, feminización y libido reducida.

 El término "mujeres postmenopáusicas" se define para incluir no sólo a mujeres de edad avanzada que han pasado
25 la menopausia, sino también a mujeres que han sido



38
Z

histerectomizadas, o que por alguna otra razón han
suprimido la producción de estrógeno, como las que han
experimentado una administración a largo plazo de
corticosteroides, que sufren el síndrome de Cushions o que
5 tienen disgénesis gonádica.

"Cáncer de mama" se define como una proliferación
maligna de las células epiteliales que recubren los
conductos o lóbulos del pecho.

10

"Coadministración" de una combinación de
agonista/antagonista de estrógeno y una estatina significa
que estos componentes pueden administrarse juntos como
composición, o como parte de la misma forma de dosificación
15 unitaria. "Coadministración" incluye también la
administración de un agonista/antagonista de estrógeno y
una estatina por separado pero como parte del mismo
programa o régimen de tratamiento terapéutico. Los
componentes no tienen porqué administrarse necesariamente
20 esencialmente a la vez, aunque pueden, si se desea. Así
"coadministración" incluye, por ejemplo, administrar un
agonista/antagonista de estrógeno y una estatina en
dosificaciones o formas de dosificación separadas, pero a
la vez. "Coadministración" incluye también la
25 administración por separado en diferentes momentos y en

cualquier orden. Por ejemplo, cuando sea apropiado, el paciente puede tomar uno o más componentes del tratamiento por la mañana y uno o más de los demás componentes por la noche.

5

Un "agonista/antagonista de estrógeno" es un compuesto que afecta a algunos de los mismos receptores que el estrógeno, pero no a todos, y en algunos casos, antagoniza o bloquea el estrógeno. También se conoce como "modulador de receptor de estrógeno selectivo" (SERM). Los agonistas/antagonistas de estrógeno pueden referirse también como antiestrógenos aunque tienen cierta actividad estrogénica en algunos receptores de estrógeno. Los agonistas/antagonistas de estrógeno no son por lo tanto los que se denomina habitualmente como "antiestrógenos puros". Los antiestrógenos que pueden actuar también como agonistas se refieren como antiestrógenos de tipo I. Los antiestrógenos de tipo I activan el receptor de estrógenos para unirse fuertemente en el núcleo durante un tiempo prolongado, pero con reabastecimiento de receptor dañado (Clark, et al., Steroids 1973, 22:707, Capony et al., Mol. Cell. Endocrinol, 1975, 3:233).

Cuando se coadministran un agonista/antagonista de estrógeno y estatina como parte de la misma composición

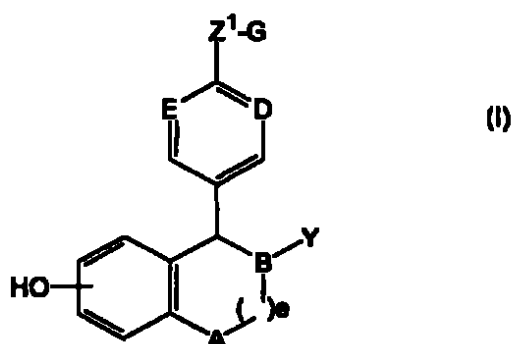
25

farmacéutica o como composiciones farmacéuticas distintas,
es/son eficaz(ces) en la estimulación de la formación de
hueso y/o prevención de pérdida ósea y en la reducción del
colesterol en sangre. Al producir estos efectos, las
5 composiciones y procedimientos de la invención son
adecuados para tratar una variedad de estados. Estos
estados incluyen osteoporosis, incluyendo osteoporosis
relacionada con la edad y osteoporosis asociada con el
estado hormonal postmenopáusico. Otros estados
10 caracterizados por la necesidad de crecimiento óseo
incluyen hiperparatiroidismo primario y secundario,
osteoporosis de desuso, osteoporosis relacionada con la
diabetes y osteoporosis relacionada con glucocorticoides.
Los resultados de los procedimientos para estimular la
15 formación de hueso hacen a las composiciones y
procedimientos útiles para la reparación de hueso y los
estados de déficit de hueso. Dichos estados incluirían
fractura ósea, cirugía de reconstrucción facial y defectos
segmentales óseos, enfermedad periodontal, enfermedad ósea
20 metastásica, enfermedad ósea osteolítica y estados en que
la reparación del tejido conectivo sería beneficiosa, como
en la curación o regeneración de defectos o lesiones de
cartílago. Dichas composiciones y procedimientos son
también útiles para tratar a sujetos con enfermedades
25 cardiovasculares, aterosclerosis e hiperlipidemia, o a

aquellos sujetos que presenten síntomas de riesgo cardiaco.

Los agonistas/antagonistas preferidos de la presente
invención incluyen los compuestos descritos en el documento
5 U.S. 5.552.412. Esos compuestos se describen por la fórmula
(I) dada a continuación:

10



en la que

15

A se selecciona de CH₂ y NR,

B, D y E se seleccionan independientemente de CH y N,
Y es

20

(a) fenilo, opcionalmente sustituido con 1-3
sustituyentes seleccionados independientemente de R⁴,

(b) naftilo, opcionalmente sustituido con 1-3
sustituyentes seleccionados independientemente de R⁴,

(c) cicloalquilo C₃-C₈, opcionalmente sustituido
con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de
R⁴,

25

(d) cicloalquenilo C₃-C₈, opcionalmente sustituido

42
/

con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 ,

5 (e) un heterociclo de cinco miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por -O-, -NR²- y -S(O)_n-, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 ,

(f) un heterociclo de seis miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por -O-, -NR²- y -S(O)_n-, opcionalmente sustituido con 1-3
10 sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 , o

(g) un sistema de anillos bicíclico que consta de un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros condensado con un anillo fenilo, conteniendo el citado anillo heterocíclico hasta dos heteroátomos seleccionados
15 del grupo constituido por -O-, -NR²- y -S(O)_n-, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 ,

Z^1 es

- 20 (a) $-(CH_2)_pW(CH_2)_q-$,
(b) $-O(CH_2)_pCR^5R^6-$,
(c) $-O(CH_2)_pW(CH_2)_q-$,
(d) $-OCHR^1CHR^3-$, o
(e) $-SCHR^2CHR^3-$,

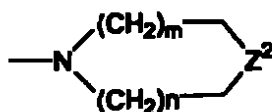
G es

- 25 (a) $-NR^7R^8$,

4B
7

28

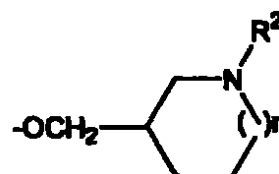
(b)



en la que n es 0, 1 o 2, m es 1, 2 o 3, Z² es
5 -NH-, -O-, -S-, o -CH₂-, opcionalmente condensado sobre
átomos de carbono adyacentes con uno o dos anillos fenilo
y, opcionalmente, sustituido independientemente en carbono
con uno a tres sustituyentes y, opcionalmente,
independientemente en nitrógeno con un sustituyente
10 químicamente adecuado seleccionado de R⁴, o

(c) una amina bicíclica que contiene de 5 a 12
átomos de carbono, formando puente o condensada y
opcionalmente sustituida con 1-3 sustituyentes
seleccionados independientemente de R⁴, o

15 Z¹ y G en combinación pueden ser



W es

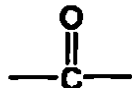
- (a) -CH₂-,
20 (b) -CH=CH- ,
(c) -O- ,
(d) -NR²-,
(e) -S(O)_n-

25

44
 //

29

(f)



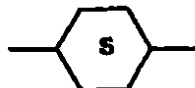
(g) $-\text{CR}^2(\text{OH})-$,

(h) $-\text{CONR}^2-$,

5

(i) $-\text{NR}^2\text{CO}-$,

(j)



o,

(k) $-\text{C}\equiv\text{C}-$,

R es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ,

10

R^2 y R^3 son independientemente

(a) hidrógeno, o

(b) alquilo C_1-C_4 ,

R^4 es

(a) hidrógeno,

15

(b) halógeno,

(c) alquilo C_1-C_6 ,

(d) alcoxi C_1-C_4 ,

(e) aciloxi C_1-C_4 ,

(f) alquiltio C_1-C_4 ,

20

(g) alquisulfinilo C_1-C_4 ,

(h) alquisulfonilo C_1-C_4 ,

(i) hidroxialquilo C_1-C_4 ,

(j) arilalquilo C_1-C_4 ,

(k) $-\text{CO}_2\text{H}$,

25

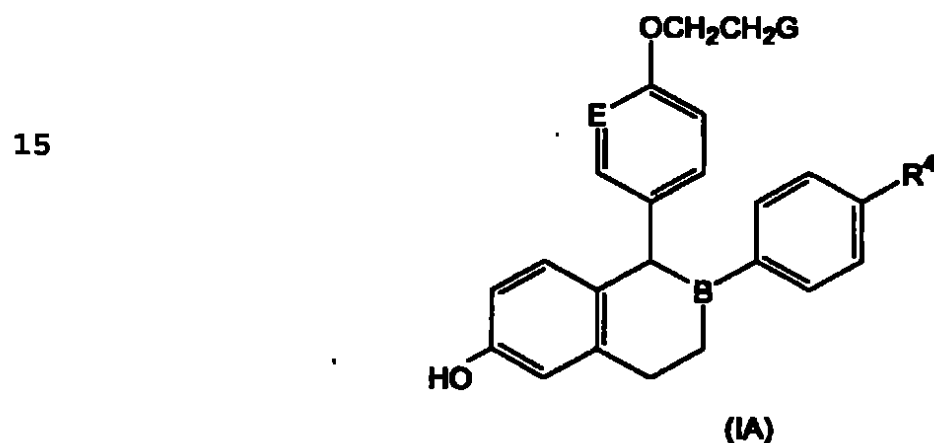
(l) $-\text{CN}$,

- (m) -CONHOR,
(n) -SO₂NHR,
(o) -NH₂,
(p) alquilamino C₁-C₄,
5 (q) dialquilamino C₁-C₄,
(r) -NHSO₂R,
(s) -NO₂-
(t) -arilo, o
(u) -OH,
- 10 R⁵ y R⁶ son independientemente alquilo C₁-C₆ o forman conjuntamente un anillo carbocíclico C₃-C₁₀,
R⁷ y R⁸ son independientemente
(a) fenilo,
(b) un anillo carbocíclico C₃-C₁₀, saturado o
15 insaturado,
(c) un anillo heterocíclico C₃-C₁₀ que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de -O-, -N- y -S-,
(d) H,
(e) alquilo C₁-C₆, o
20 (f) forman un anillo de 3 a 8 miembros que contiene nitrógeno con R⁵ o R⁶,
R⁷ y R⁸ en forma lineal o de anillo pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₆, halógeno,
25 alcoxi, hidroxí y carboxi,

longitud designada comprende al ejemplo particular) son metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi terciario, pentoxi, isopentoxi, hexoxi e isohexoxi.

5 El signo entre paréntesis negativo o positivo utilizado en la presente indica que el plano de dirección de la luz polarizada es rotado por el estereoisómero en particular.

10 Otros compuestos preferidos de la invención también descritos en la patente de Estados Unidos n° 5.552.412 son los de fórmula (IA):



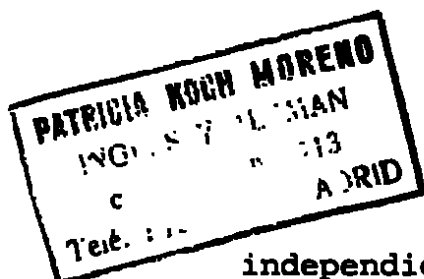
20

en la que G es



25

R^4 es H, OH, F o Cl, y B y E se seleccionan



48

~~7~~

independientemente de CH y N.

Los compuestos especialmente preferidos para las composiciones y procedimientos de la invención son:

5

cis-6-(4-fluorofenil)-5-[4-(2-piperidin-1-iletoksi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol,

(-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol,

10 cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol,

cis-1-[6'-pirrolidinoetoxi-3'-piridil]-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno,

15 1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4''-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

cis-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-iletoksi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol, y

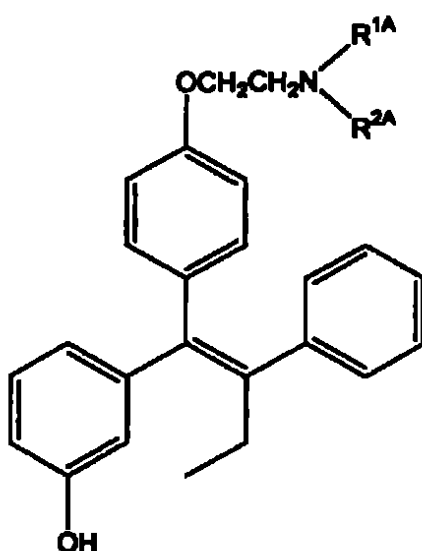
20 1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y sales farmacéuticamente aceptables de éstos. Una sal especialmente preferida de (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol es la sal tartrato.

25 Otros agonistas/antagonistas de estrógeno preferidos se describen en la patente de Estados Unidos 5.047.431. La

estructura de estos compuestos la da la fórmula (II) a continuación:

5

10



(II)

15 en la que

R^{1A} y R^{2A} pueden ser el mismo o diferente, con la condición de que cuando R^{1A} y R^{2A} son el mismo, cada uno es un grupo metilo o etilo, y cuando R^{1A} y R^{2A} son diferentes, uno de ellos es un grupo metilo o etilo y el otro es un grupo hidrógeno o bencilo; y las sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de éstos.

Agonistas/antagonistas preferidos adicionales son tamoxifeno (etanamina, (Z)-2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato de 2-[4-(1,2-difenil-1-

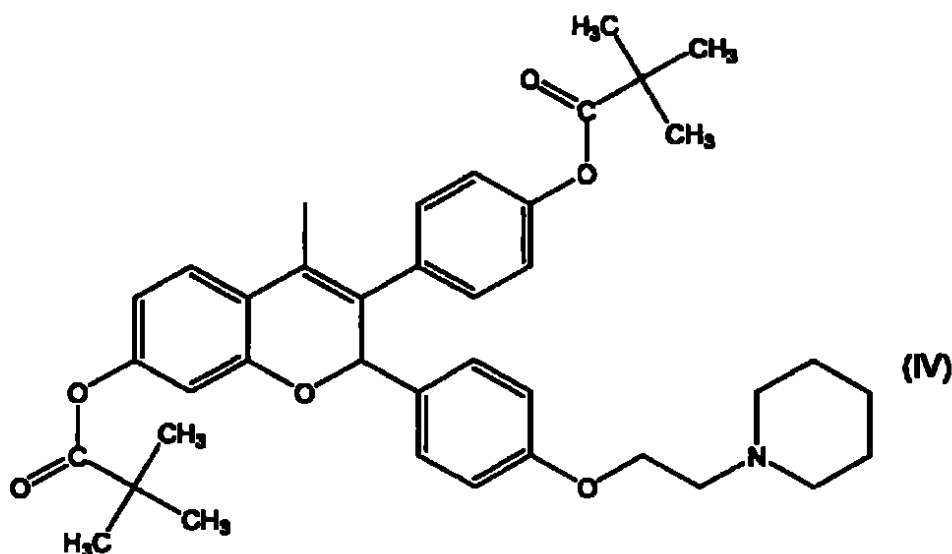
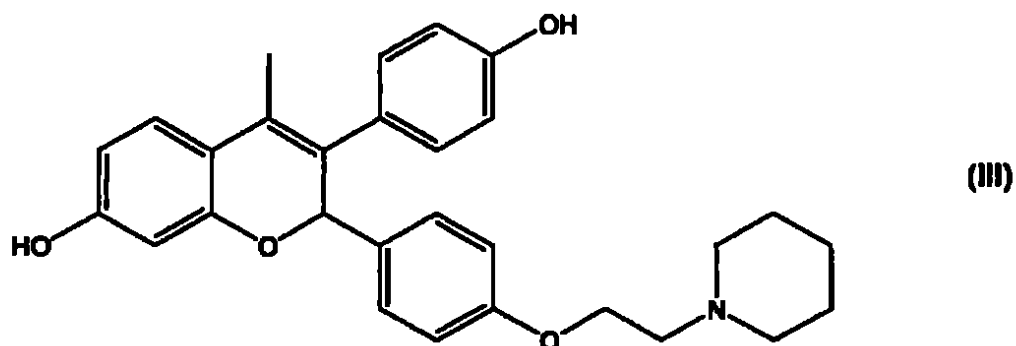
25

5 butenil)fenoxi]-N,N-dimetilo (1:1)) y otros compuestos que
se describen en la patente de Estados Unidos 4.536.516, 4-
hidroxitamoxifeno (es decir, tamoxifeno en el que el resto
2-fenilo tiene un grupo hidroxilo en la posición 4) y otros
5 compuestos que se describen en la patente de Estados Unidos
4.623.660, raloxifeno: (metanona, clorhidrato de [6-
hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tien-3-il][4-[2-(1-
piperidinil)etoxi]fenilo] y otros compuestos que se
describen en las patentes de Estados Unidos 4.418.068,
10 5.393.763, 5.457.117, 5.478.847 y 5.641.790, toremifeno:
(etanamina, (Z)-2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato de
2-[4-(4-cloro-1,2-difenil-1-butenil)fenoxi]-N,N-dimetilo
(1:1) y otros compuestos que se describen en las patentes
de Estados Unidos 4.696.949 y 4.996.225, centcromano: 1-[2-
15 [[4-(metoxi-2,2-dimetil-3-fenil-croman-4-
il)fenoxi]etil]pirrolidina y otros compuestos descritos en
la patente de Estados Unidos 3.822.287, idoxifeno: 1-[4-
[[1-(4-yodofenil)-2-fenil-1-butenil]fenoxi]etil]pirrolidina
y otros compuestos que se describen en la patente de
20 Estados Unidos 4.839.155, 6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-
piperidin-1-il-etoxi)bencil]naftalen-2-ol y otros
compuestos que se describen en la patente de Estados Unidos
5.484.795 y {4-[2-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-
il)etoxi]fenil}-[6-hidroxi-2-(4-
25 hidroxifenil)benzo[b]tiofen-3-il]metanona y otros

31
7

compuestos que se describen en la solicitud de patente internacional publicada WO 95/10513.

Otros agonistas/antagonistas de estrógeno preferidos
5 incluyen EM-652 (como muestra la fórmula (III)) y EM-800 (como muestra la fórmula (IV)). La síntesis de EM-652 y EM-800 y la actividad de los diversos enantiómeros se describe en Gauthier et al., J. Med. Chem., 1997, 40:2117-2122.

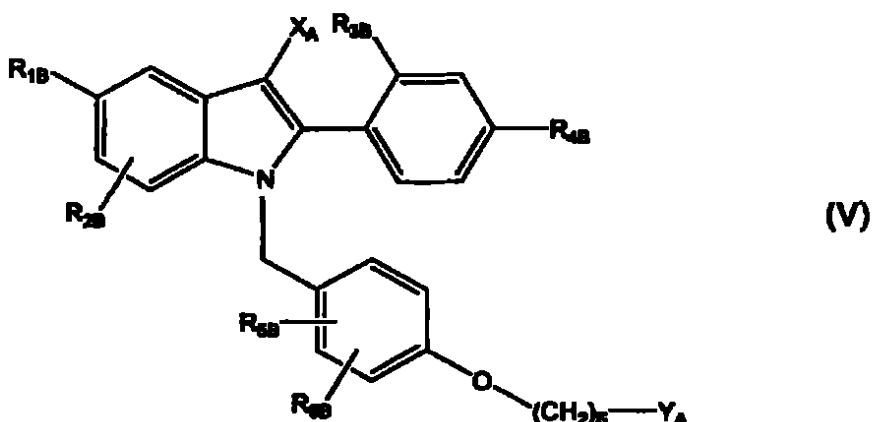


Otros agonistas/antagonistas de estrógeno preferidos

52
A

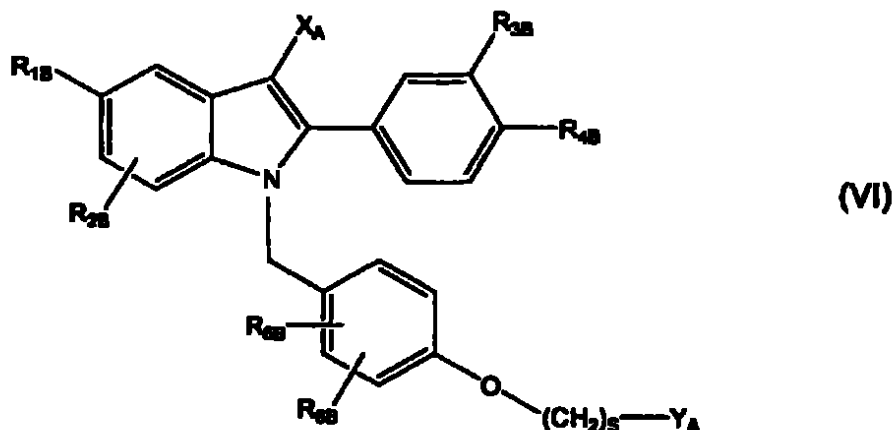
incluyen TSE 24 y otros compuestos descritos en las patentes de Estados Unidos 5.998.402, 5.985.910, 5.780.497, 5.880.137 y la solicitud de patente europea EP 0802183 A1 que incluyen los compuestos de fórmulas V y VI siguientes:

5



10

15



20

en las que;

R₁₈ se selecciona de H, OH o ésteres C₁-C₁₂ (cadena lineal o ramificada) o alquiléteres C₁-C₁₂ (cadena lineal, ramificada o cíclica) de éstos, o halógenos, o éteres
25 halogenados C₁-C₄ que incluyen trifluorometiléter y

53
7

triclorometiléter.

5 R_{2B} , R_{3B} , R_{4B} , R_{5B} y R_{6B} se seleccionan independientemente de H, OH o ésteres C_1-C_{12} (cadena lineal o ramificada) o alquiléteres C_1-C_{12} (cadena lineal, ramificada o cíclica) de éstos, halógenos, o éteres halogenados C_1-C_4 que incluyen trifluorometiléter y triclorometiléter, ciano, alquilo C_1-C_6 (cadena lineal o ramificada), o trifluorometilo, con la condición de que cuando R_{1B} es H, R_{2B} no es OH.

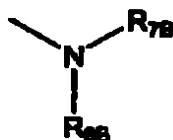
10 X_A se selecciona de H, alquilo C_1-C_6 , ciano, nitro, trifluorometilo y halógeno,

S es 2 o 3,

Y_A se selecciona de:

a) el resto:

15



20 en el que R_{7B} y R_{8B} se seleccionan independientemente del grupo de H, alquilo C_1-C_6 , o fenilo opcionalmente sustituido por CN, alquilo C_1-C_6 (cadena lineal o ramificada), alcoxi C_1-C_6 (cadena lineal o ramificada), halógeno, -OH, -CF₃ u -OCF₃,

25 b) un heterociclo saturado, insaturado o parcialmente insaturado de cinco miembros que contiene hasta dos

heteroátomos seleccionados del grupo constituido por -O-,
-NH-, -N(alquilo C₁-C₄)-, -N= y -S(O)_u-, siendo u un entero
de 0 a 2, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes
seleccionados independientemente del grupo constituido por
5 hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁-C₄, trihalometilo,
alcoxi C₁-C₄, trihalometoxi, aciloxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄,
alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, hidroxialquilo
(C₁-C₄), -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, alquilamino C₁-C₄,
dialquil (C₁-C₄)amino, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ y fenilo
10 opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo (C₁-C₄),

c) un heterociclo saturado, insaturado o parcialmente
insaturado de seis miembros que contiene hasta dos
heteroátomos seleccionados del grupo constituido por -O-,
15 -NH-, -N(alquilo C₁-C₄)-, -N= y -S(O)_u-, siendo u un entero
de 0 a 2, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes
seleccionados independientemente del grupo constituido por
hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁-C₄, trihalometilo,
alcoxi C₁-C₄, trihalometoxi, aciloxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄,
20 alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, hidroxialquilo
(C₁-C₄), -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, alquilamino C₁-C₄,
dialquil (C₁-C₄)amino, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ y fenilo
opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo (C₁-C₄),

25 d) un heterociclo saturado, insaturado o parcialmente

insaturado de siete miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por -O-, -NH-, -N(alquilo C₁-C₄)-, -N= y -S(O)_u-, siendo u un entero de 0 a 2, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁-C₄, trihalometilo, alcoxi C₁-C₄, trihalometoxi, aciloxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, hidroxialquilo (C₁-C₄), -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, alquilamino C₁-C₄, dialquil (C₁-C₄)amino, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ y fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo (C₁-C₄), o

e) un heterociclo bicíclico que contiene 6-12 átomos de carbono, formando puente o condensado y que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por -O-, -NH-, -N(alquilo C₁-C₄)-, y -S(O)_u-, siendo u un entero de 0 a 2, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁-C₄, trihalometilo, alcoxi C₁-C₄, trihalometoxi, aciloxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, hidroxialquilo (C₁-C₄), -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, -N=, alquilamino C₁-C₄, dialquil (C₁-C₄)amino, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ y fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo (C₁-C₄), y los isómeros ópticos o geométricos de éstos, y sales

56
K

de adición de ácidos, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y promedicamentos de éstos no tóxicos farmacológicamente aceptables.

5 Los compuestos más preferidos de esta invención son los que tienen las estructuras generales V o VI anteriores, en las cuales:

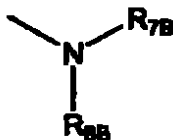
R^{18} se selecciona de H, OH o los ésteres o alquiléteres C_1-C_{12} de éstos, y halógeno,

R_{2B} , R_{3B} , R_{4B} , R_{5B} y R_{6B} se seleccionan independientemente de H, OH o ésteres o alquiléteres C_1-C_{12} de éstos, halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 o trihalometilo, preferiblemente trifluorometilo, con la condición de que cuando R_{1B} es H, R_{2B} no es OH.

X_A se selecciona de H, alquilo C_1-C_6 , ciano, nitro, trifluorometilo y halógeno,

20

Y_A es el resto:



25

R_{7B} y R_{8B} se seleccionan independientemente de H,

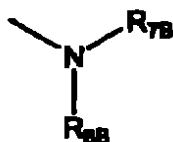
alquilo C_1-C_6 , o se combinan con $-(CH_2)_w-$, siendo w un entero de 2 a 6, de manera que forman un anillo, estando el anillo opcionalmente sustituido por hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo de hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C_1-C_4 , trihalometilo, alcoxi C_1-C_4 , trihalometoxi, alquiltio C_1-C_4 , alquilsulfinilo C_1-C_4 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , hidroxialquilo (C_1-C_4), $-CO_2H$, $-CN$, $-CONH(C_1-C_4)$, $-NH_2$, alquilamino C_1-C_4 , dialquil (C_1-C_4) amino, $-NHSO_2(C_1-C_4)$, $-HCO(C_1-C_4)$ y $-NO_2$, y los isómeros ópticos y geométricos de éstos, y sales de adición de ácidos, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y promedicamentos de éstos no tóxicos farmacológicamente aceptables.

Los anillos formados por una concatenación de R_{7B} y R_{8B} , indicada anteriormente, pueden incluir, pero no están limitados a, anillos de aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina, hexametilenamina o heptametilenamina.

Los compuestos de mayor preferencia de fórmulas estructurales V y VI anteriores son aquellos en que R_{1B} es OH, $R_{2B}-R_{6B}$ son como se han definido anteriormente, X_A se selecciona del grupo de Cl, NO_2 , CN, CF_3 o CH_3 , Y_A es el resto

58
8

43

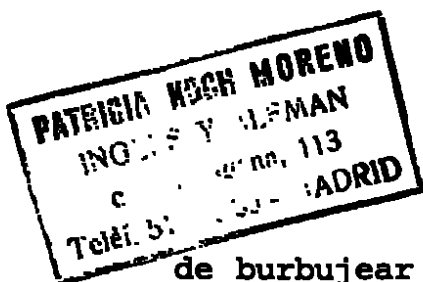


5 y R_{78} y R_{88} se concatenan conjuntamente como $-(CH_2)_t-$, siendo
t un entero de 4 a 6, para formar un anillo opcionalmente
sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados del
grupo de hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C_1-C_4 ,
trihalometilo, alcoxi C_1-C_4 , trihalometoxi, alquiltio C_1-C_4 ,
10 alquilsulfinilo C_1-C_4 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , hidroxialquilo
(C_1-C_4), $-CO_2H$, $-CN$, $-CONH$ alquilo(C_1-C_4), $-NH_2$, alquilamino
 C_1-C_4 , dialquil (C_1-C_4)amino, $-NHSO_2$ alquilo(C_1-C_4),
 $-NHCO$ alquilo(C_1-C_4) y $-NO_2$, y los isómeros ópticos y
geométricos de éstos, y sales de adición de ácidos, N-
15 óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y
promedicamentos de éstos no tóxicos farmacológicamente
aceptables.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente
aceptables de los agonistas/antagonistas de estrógeno de
20 esta invención pueden formarse por el compuesto mismo, o
por cualquiera de sus ésteres, e incluyen las sales
farmacéuticamente aceptables que se utilizan a menudo en
química farmacéutica. Por ejemplo, las sales pueden
formarse con ácidos orgánicos o inorgánicos como ácido
25 clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, ácidos sulfónicos

incluyendo agentes como ácido naftalenosulfónico, metanosulfónico y toluenosulfónico, ácido sulfúrico, nítrico, fosfórico, tartárico, piro sulfúrico, metafosfórico, succínico, fórmico, ftálico, láctico y
5 similares, con mayor preferencia con ácido clorhídrico, cítrico, benzoico, maleico, acético y propiónico.

Los agonistas/antagonistas de estrógeno de esta invención, como se ha discutido anteriormente, pueden
10 administrarse en forma de sales de adición de ácidos. Las sales se forman convenientemente, como es habitual en química orgánica, haciendo reaccionar el compuesto de esta invención con un ácido adecuado, como los descritos anteriormente. Las sales se forman rápidamente con altos
15 rendimientos a temperaturas moderadas, y se preparan a menudo por simple aislamiento del compuesto de un baño ácido adecuado como etapa final de la síntesis. El ácido que forma la sal se disuelve en un disolvente orgánico apropiado, o disolvente orgánico acuoso, como un alcohol, cetona o éster. Por otro lado, si se desea el compuesto de
20 esta invención en forma de base libre, se aísla de una etapa de baño básico final, según la práctica habitual. Una técnica preferida para preparar clorhidratos es disolver la base libre en un disolvente adecuado y secar la
25 disolución totalmente, como con tamices moleculares, antes



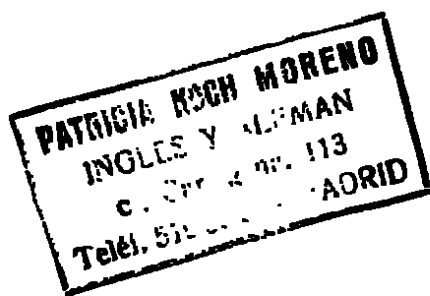
60
\$

de burbujear cloruro de hidrógeno gaseoso a través suyo.
Una sal preferida del (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-
iletoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol es la sal
D-(-)-tartrato. Se reconocerá también que es posible
5 administrar formas amorfas de los agonistas/antagonistas
de estrógeno.

El otro componente activo de las combinaciones de esta
invención es una estatina. El término "estatina", cuando
10 se utiliza en la descripción y reivindicaciones adjuntas,
es sinónimo de los términos "inhibidor de 3-hidroxi-3-
metilglutaril-coenzima A reductasa" e "inhibidor de HMG-CoA
reductasa". Estos tres términos se utilizan de forma
intercambiable a lo largo de la descripción y
15 reivindicaciones adjuntas. Como el sinónimo sugiere, las
estatinas son inhibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril-
coenzima A reductasa y como tales son eficaces en la
reducción del nivel de colesterol en plasma sanguíneo y en
la estimulación de la formación de hueso. Las estatinas
20 y sales farmacéuticamente aceptables de éstas son
particularmente útiles en prevenir la pérdida ósea y/o
estimular la formación de hueso y en reducir los niveles
de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) en
mamíferos y particularmente en humanos.

Las estatinas adecuadas para su uso en la presente incluyen, pero no están limitadas a, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, fluindostatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, dihidrocompactina, compactina, lovastatina, atorvastatina, bervastatina, NK-104 y ZD-4522 y sales farmacéuticamente aceptables de éstas.

Las estatinas descritas en la presente se preparan mediante procedimientos bien conocidos para los expertos en la técnica. Específicamente, la simvastatina puede prepararse según el procedimiento descrito en el documento US 4.444.784. La pravastatina puede prepararse según el procedimiento descrito en el documento US 4.346.227. La cerivastatina puede prepararse según el procedimiento descrito en el documento US 5.502.199. La cerivastatina puede prepararse alternativamente según el procedimiento descrito en la solicitud Europea de Patente N° de Publicación EP617019. La mevastatina puede prepararse según el procedimiento descrito en el documento US 3.983.140. La velostatina puede prepararse según los procedimientos descritos en los documentos US 4.448.784 y US 4.450.171. La fluvastatina puede prepararse según el procedimiento descrito en el documento US 4.739.073. La compactina puede prepararse según el procedimiento descrito en el documento

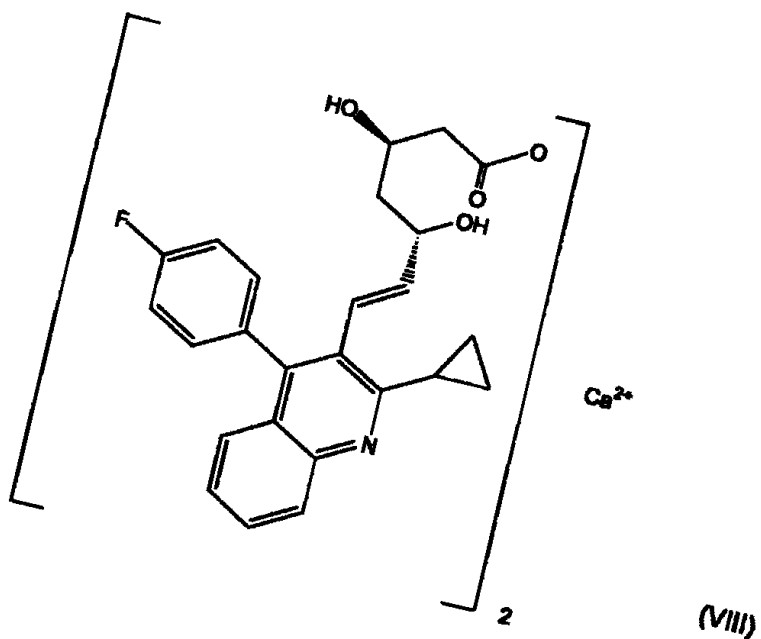
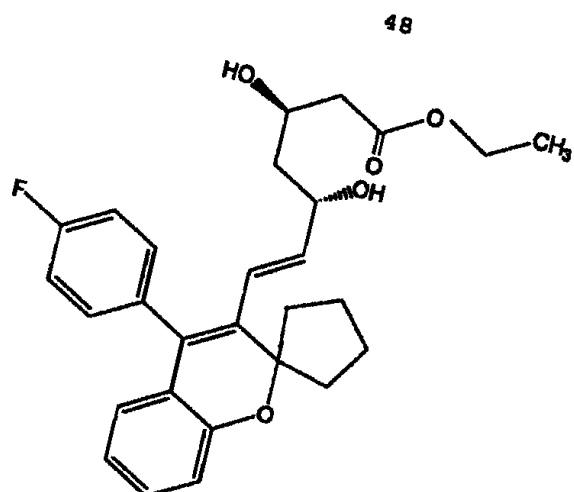


62
7

US 4.804.770. La lovastatina puede prepararse según el
procedimiento descrito en el documento US 4.231.938. La
dalvastatina puede prepararse según el procedimiento
descrito en la Solicitud de Patente Europea Número de
5 Publicación EP738510. La fluvastatina puede prepararse
según el procedimiento descrito en la Solicitud de Patente
Europea Número de Publicación EP363934. La
dihidrocompactina puede prepararse según el procedimiento
descrito en el documento US 4.450.171. La atorvastatina
10 puede prepararse según los procedimientos descritos en los
documentos US 4.681.893 y US 5.273.995. La bervastatina,
como muestra la figura VII a continuación, puede prepararse
según los procedimientos descritos en la patente de Estados
Unidos N° 5.082.859. NK-104, como muestra la fórmula VIII
15 siguiente, puede prepararse mediante los procedimientos
descritos en la patente de Estados Unidos n° 5.102.888. ZD-
4522, mostrada en la fórmula IX siguiente, puede prepararse
mediante los procedimientos descritos en la patente de
Estados Unidos n° 5.260.440.

PATRICIA KOCH MORENO
 INGLÉS Y ALEMAN
 N.º 113
 ADRID

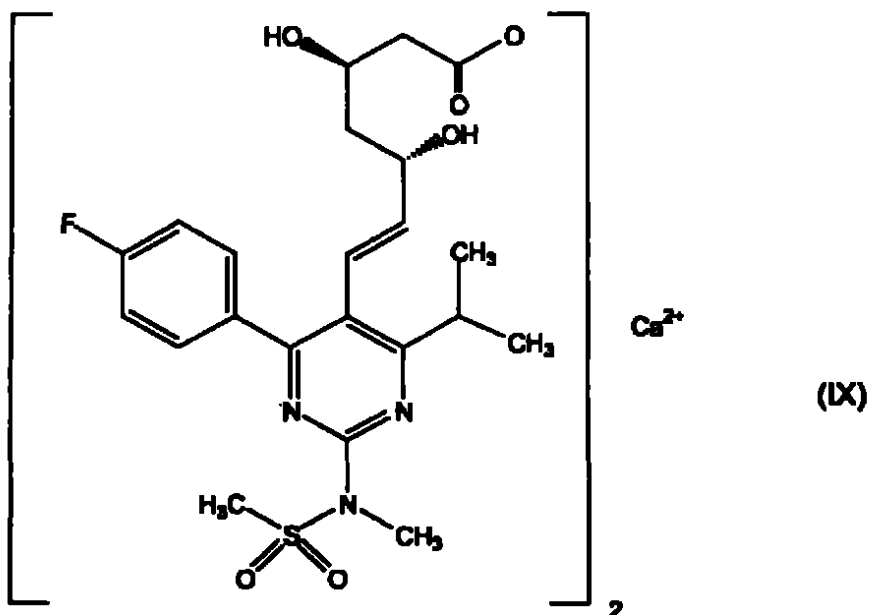
63
~~7~~



64
75

5

10



15

20

25

Se reconocerá que ciertas de las estatinas anteriores contienen un grupo ácido carboxílico o amina libre como parte de la estructura química. Además, ciertas estatinas dentro del alcance de esta invención contienen restos lactona, que existen en equilibrio con la forma ácido carboxílico libre. Estas lactonas pueden mantenerse como carboxilatos preparando sales farmacéuticamente aceptables de la lactona. Así, esta invención incluye sales farmacéuticamente aceptables de estos grupos ácido carboxílico o amina. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye tanto sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables como sales catiónicas farmacéuticamente aceptables. La expresión "sales catiónicas farmacéuticamente aceptables" se pretende que

65
/

defina, pero no está limitada a sales tales como sales de metales alcalinos, (por ejemplo, sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo calcio y magnesio), sales de aluminio, sales amónicas y sales con aminas orgánicas como benzatina (N,N'-dibenciletilendiamina), colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina), benetamina (N-bencilfenetilamina), dietilamina, piperazina, trometamina (2-amino-2-hidroxometil-1,3-propanodiol) y procaína. La expresión "sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables" se pretende que defina, pero no está limitada a sales como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, hidrogenosulfato, fosfato, hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, acetato, succinato, citrato, metanosulfonato (mesilato) y para-

10

15

toluenosulfonato (tosilato). Se reconocerá también que es posible administrar formas amorfas de las estatinas.

Las sales catiónicas farmacéuticamente aceptables de las estatinas que contienen ácidos carboxílicos libres pueden prepararse fácilmente haciendo reaccionar la forma de ácido libre de la estatina con la base apropiada, habitualmente un equivalente, en un codisolvente. Las bases típicas son hidróxido de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidruro de sodio, metóxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, benzatina, colina,

20

25

66
79

dietanolamina, piperazina y trometamina. La sal se aísla por concentración a sequedad o por adición de un no disolvente. En muchos casos, las sales se preparan preferiblemente por mezcla de una disolución del ácido con una disolución de una sal diferente del catión (etilhexanoato de sodio o potasio, oleato de magnesio), empleando un disolvente (por ejemplo acetato de etilo) del que precipita la sal catiónica deseada, o puede aislarse de otra manera por concentración y/o adición de un no disolvente.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de estatinas que contienen grupos amina libres pueden prepararse fácilmente haciendo reaccionar la forma de base libre de la estatina con el ácido apropiado. Cuando la sal es de un ácido monobásico (por ejemplo el clorhidrato, bromhidrato, para-toluenosulfonato, acetato), la forma hidrogenada de un ácido dibásico (por ejemplo el hidrogenosulfato, succinato) o la forma dihidrogenada de un ácido tribásico (por ejemplo el dihidrogenofosfato, citrato), se emplea al menos un equivalente molar y habitualmente un exceso molar del ácido. Sin embargo, cuando se desean sales como el sulfato, hemisuccinato, hidrogenofosfato o fosfato, se utilizarán generalmente los equivalentes químicos apropiados y exactos del ácido. La

67
4

base libre y el ácido se combinan habitualmente en un codisolvente del que precipita la sal deseada, o puede aislarse de otra manera por concentración y/o adición de un no disolvente.

5

Un conocedor medio de la técnica reconocerá que ciertos agonistas/antagonistas de estrógeno y estatinas de esta invención contendrán uno o más átomos que pueden estar en una configuración estereoquímica, tautomérica o geométrica particular, dando lugar a estereoisómeros, tautómeros y regioisómeros e isómeros configuracionales. Todos dichos isómeros y mezclas de éstos están incluidos en esta invención. Los hidratos y solvatos de los compuestos de esta invención también están incluidos.

15

La invención objeto incluye también agonistas/antagonistas de estrógeno y estatinas marcados isotópicamente, que son estructuralmente idénticos a los descritos anteriormente, salvo por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferentes de la masa atómica o número de masa encontrados normalmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y

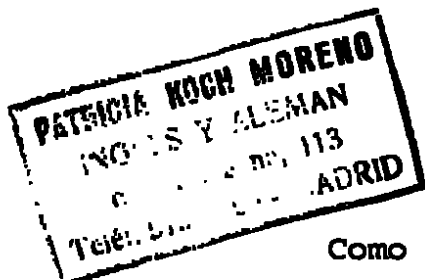
20

25

cloro, como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{33}S , ^{18}F y ^{36}Cl respectivamente. Los compuestos de la presente invención, promedicamentos de éstos y sales farmacéuticamente aceptables de los citados compuestos y los citados
5 promedicamentos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos, están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se han incorporado isótopos
10 radiactivos como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o tejidos substrato. Los isótopos de H tritiado, es decir, ^3H , y de carbono 14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y de detección. Además, la sustitución con
15 isótopos más pesados como el deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas originadas por la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o la necesidad de dosis menores y, por tanto, pueden ser preferidos en algunas circunstancias. Por
20 lo general, los compuestos marcados isotópicamente de esta invención y sus promedicamentos pueden prepararse llevando a cabo los procedimientos conocidos o referidos y sustituyendo un reactivo sin marcador isotópico por un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible.

Los químicos farmacéuticos reconocerán fácilmente que los compuestos fisiológicamente activos que tienen grupos hidroxilo accesibles se administran frecuentemente en forma de ésteres farmacéuticamente aceptables. La literatura referente a dichos compuestos, como el estradiol, proporciona un gran número de casos de dichos ésteres. Los compuestos de esta invención no son una excepción a este respecto, y pueden administrarse eficazmente en forma de un éster, formado sobre los grupos hidroxilo, como un experto en química farmacéutica esperaría. Es posible, como es sabido desde hace mucho tiempo en química farmacéutica, ajustar la velocidad o duración de acción del compuesto mediante la elección apropiada de los grupos éster.

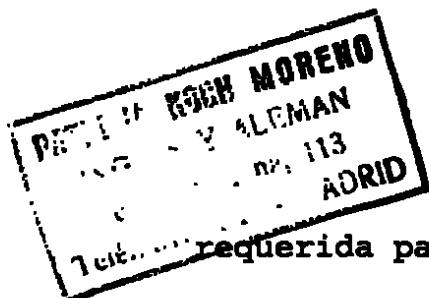
Se prefieren ciertos grupos éster como constituyentes de los compuestos de esta invención. Las estatinas y/o compuestos de fórmula I, IA, II, III, IV, V, VI, VII, VIII o IX pueden contener grupos ésteres en diversas posiciones, como se ha definido anteriormente en la presente, estando representados estos grupos por $-COOR^9$, siendo R^9 alquilo C_1-C_{14} , cloroalquilo C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_7 , fenilo o fenilo mono o disustituido con alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , hidroxilo, nitro, cloro, fluoro o tri(cloro o fluoro)metilo.



Como se ha utilizado en la presente, el término "cantidad eficaz" significa una cantidad de compuesto de las composiciones, estuches y procedimientos de la presente invención que es capaz de tratar los síntomas de los estados patológicos descritos. La dosis específica de un compuesto administrado según esta invención estará determinada, por supuesto, por las circunstancias particulares que rodeen el caso incluyendo, por ejemplo, el compuesto administrado, la vía de administración, el estado en que se encuentra el paciente y la gravedad del estado patológico a tratar.

La dosis de un compuesto de esta invención a administrar a un sujeto es ampliamente variable y está sujeta al juicio del médico a cargo. Se observará que puede ser necesario ajustar la dosis de un compuesto cuando se administra en forma de sal, como laureato, cuyo resto formador de la sal tiene un peso molecular apreciable.

Las cantidades de dosificación siguientes y otras cantidades de dosificación establecidas en otra parte de esta descripción y en las reivindicaciones adjuntas, son para un sujeto humano medio con un peso de alrededor de 65 kg a alrededor de 70 kg. El facultativo experto será capaz de determinar fácilmente la cantidad de dosificación

21
A

requerida para un sujeto cuyo peso se encuentre fuera del intervalo de 65 a 70 kg, basándose en el historial médico del sujeto y en la presencia de enfermedades, por ejemplo diabetes, en el sujeto. Todas las dosis establecidas en la presente, y en las reivindicaciones adjuntas, son dosis diarias de la forma de base libre de los agonistas/antagonistas de estrógeno o estatinas. El cálculo de la cantidad de dosificación para otras formas de base libre como sales o hidratos se consigue fácilmente realizando una simple proporción relativa a los pesos moleculares de las especies implicadas.

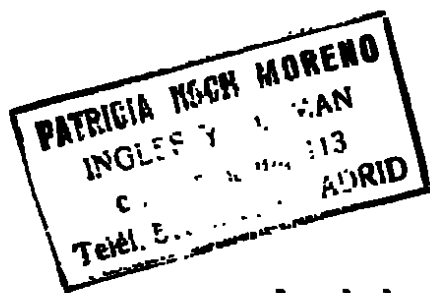
En general, según esta invención, algunas de las estatinas representativas se administran en las siguientes cantidades de dosificación:

simvastatina, generalmente de alrededor de 2,5 mg a alrededor de 160 mg y preferiblemente de alrededor de 10 mg a alrededor de 40 mg,

pravastatina, generalmente de alrededor de 2,5 mg a alrededor de 160 mg y preferiblemente de alrededor de 10 mg a alrededor de 40 mg,

cerivastatina, generalmente de alrededor de 25 μ g a alrededor de 5 mg y preferiblemente de alrededor de 1 mg a alrededor de 3,2 mg,

fluvastatina, generalmente de alrededor de 2,5 mg a



72
A

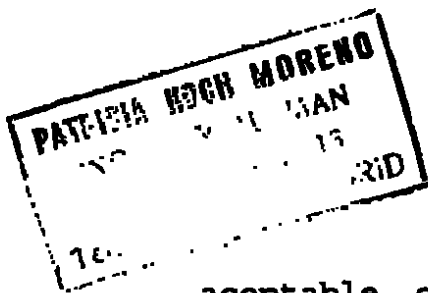
alrededor de 160 mg y preferiblemente de alrededor de 20 mg a alreredor de 80 mg,

lovastatina, generalmente de alrededor de 2,5 mg a alrededor de 160 mg y preferiblemente de alrededor de 10 mg a alreredor de 80 mg,

atorvastatina, generalmente de alrededor de 2,5 mg a alrededor de 160 mg y preferiblemente de alrededor de 10 mg a alreredor de 80 mg.

10 El intervalo general de tasas de administración eficaz de los agonistas/antagonistas de estrógeno es de alrededor de 0,001 mg/día a alrededor de 200 mg/día. Un intervalo preferido es de alrededor de 0,010 mg/día a 100 mg/día. Por supuesto, a menudo es práctico administrar la dosis diaria
15 del compuesto en porciones, a diversas horas del día. Sin embargo, en cualquier caso dado, la cantidad de compuesto administrado dependerá de factores tales como la potencia del agonista/antagonista de estrógeno específico, la solubilidad del componente activo, la formulación utilizada
20 y la vía de administración.

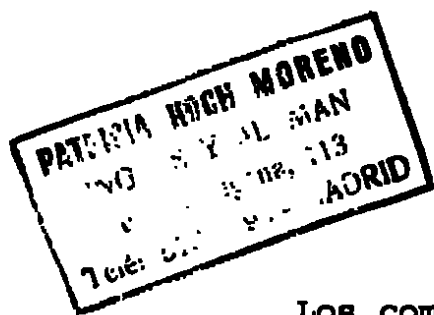
En general, las composiciones farmacéuticas incluirán un agonista/antagonista de estrógeno como primer ingrediente activo y una estatina como segundo ingrediente
25 activo, en combinación con un vehículo farmacéuticamente



73

7

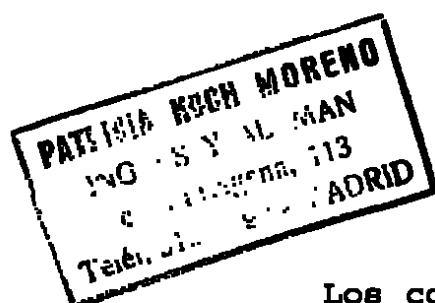
aceptable como suero salino, suero salino tamponado, dextrosa al 5% en agua, suero salino tamponado con borato que contiene oligoelementos o similares. Las formulaciones pueden incluir también uno o más excipientes, conservantes, solubilizantes, agentes de tamponado, albúmina para evitar la pérdida de proteína sobre las superficies del vial, lubricantes, cargas, estabilizantes, etc. Los procedimientos de formulación son bien conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 18ª edición (1990). Las composiciones farmacéuticas para uso en la presente invención pueden estar en forma de disoluciones o suspensiones líquidas estériles no pirogénicas, cápsulas recubiertas, supositorios, polvos liofilizados, parches transdérmicos u otras formas conocidas en la técnica. La administración local puede ser por inyección en el sitio de la lesión o defecto, o por inserción o adherencia de un portador sólido al sitio, o por administración tópica directa de un líquido viscoso, o similares. Para administración local, el vehículo de suministro proporciona preferiblemente una matriz para el hueso o cartílago en crecimiento, y más preferiblemente es un vehículo que puede absorberse por el sujeto sin efectos adversos.



74
/

Los compuestos de ingrediente activo se sabe que se absorben en el tracto alimentario, por ello se prefiere habitualmente administrar un compuesto oralmente por razones de conveniencia. Sin embargo, los compuestos pueden administrarse de forma igualmente eficaz percutáneamente, localmente en el sitio de la lesión o como supositorios para absorción en el recto o vagina, si se desea en un caso determinado. Pueden utilizarse todos los tipos habituales de composiciones, incluyendo comprimidos, comprimidos masticables, cápsulas, disoluciones, disoluciones parenterales, trociscos, supositorios y suspensiones. Las composiciones se formulan para contener una dosis diaria, o una fracción conveniente de un dosis diaria, en una unidad de dosificación que puede ser un sólo comprimido o cápsula o un volumen conveniente de líquido.

Las cápsulas se preparan por mezcla del compuesto o compuestos con un diluyente adecuado y rellenando las cápsulas con la cantidad apropiada de la mezcla. Los diluyentes habituales incluyen sustancias inertes en polvo como almidón de muchos tipos diferentes, celulosa en polvo, especialmente celulosa cristalina y microcristalina, azúcares como fructosa, manitol y sucrosa, harinas de grano y polvos comestibles similares.



75
X

Los comprimidos se preparan por compresión directa, por granulación en húmedo, o por granulación en seco. Sus formulaciones incorporan habitualmente diluyentes, ligantes, lubricantes y disgregantes así como el compuesto o compuestos. Los diluyentes típicos incluyen, por ejemplo, varios tipos de almidón, lactosa, manitol, caolín, fosfato o sulfato de calcio, sales inorgánicas como cloruro de sodio y azúcar en polvo. Los derivados de celulosa en polvo son también útiles. Los ligantes de comprimidos típicos son sustancias como almidón, gelatina y azúcares como lactosa, fructosa, glucosa y similares. Las gomas naturales y sintéticas son también convenientes, incluyendo goma arábiga, alginatos, metilcelulosa, polivinilpirrolidina y similares. Polietilenglicol, etilcelulosa y ceras pueden servir también como ligantes.

Puede ser necesario un lubricante en una formulación de comprimidos para prevenir que el comprimido y los punzones se peguen al troquel. El lubricante se elige de sólidos deslizantes como talco, esterato de magnesio y calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados.

Los disgregantes de comprimidos son sustancias que se hinchan cuando se humedecen para romper el comprimido y liberar el compuesto o compuestos. Incluyen almidones,

arcillas, celulosas, alginas y gomas, más particularmente pueden utilizarse por ejemplo almidones de maíz y patata, metilcelulosa, agar, betonita, celulosa de madera, esponja natural en polvo, resinas de intercambio catiónico, ácido
5 algínico, goma guar, pulpa de cítricos y carboximetilcelulosa, así como laurilsulfato de sodio.

Los comprimidos están recubiertos a menudo con azúcar como aromatizante y sellante, o con agentes protectores
10 formadores de película para modificar las propiedades de disolución del comprimido. Los compuestos pueden formularse también como comprimidos masticables utilizando grandes cantidades de sustancias de sabor agradable como manitol en la formulación, como está ahora bien establecido en la
15 técnica.

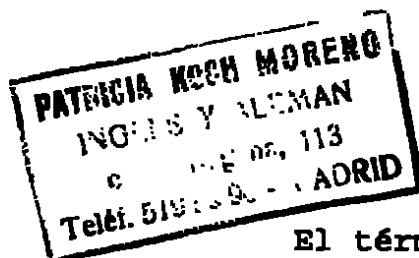
Cuando se desea administrar un compuesto en forma de supositorio, pueden utilizarse las bases típicas. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional que
20 puede modificarse por adición de ceras para aumentar su punto de fusión ligeramente. Las bases de supositorio miscibles con agua que comprenden, particularmente, polietilenglicoles de diversos pesos moleculares, son ampliamente utilizadas.

27
X

El efecto de los compuestos puede retrasarse o prolongarse mediante una formulación apropiada. Por ejemplo, puede prepararse un aglomerado de disolución lenta del compuesto e incorporarse en un comprimido o cápsula.

5 La técnica puede mejorarse preparando aglomerados de varias velocidades de disolución diferentes y rellenando las cápsulas con una mezcla de aglomerados. Los comprimidos o cápsulas pueden recubrirse con una película que resista la disolución durante un periodo predecible de tiempo. Incluso
10 las preparaciones parenterales pueden hacerse de acción prolongada disolviendo o suspendiendo el compuesto o compuestos en vehículos oleosos o emulsionados que permiten una lenta dispersión en el suero.

15 Las combinaciones de esta invención pueden administrarse en una formulación de liberación controlada, como una formulación de liberación lenta o formulación de liberación rápida. Dichas formulaciones de liberación controlada de la combinación de esta invención pueden
20 prepararse utilizando procedimientos bien conocidos para los expertos en la técnica. El procedimiento de administración estará determinado por el médico a cargo u otra persona experta en la técnica después de una evaluación del estado y necesidades del sujeto.

78
48

El término "promedicamento" significa compuestos que se transforman in vivo proporcionando un compuesto de la presente invención. La transformación puede ocurrir por diversos mecanismos, como por medio de hidrólisis en sangre. Una buena discusión del uso de promedicamentos la proporcionan T. Higuchi y W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Por ejemplo, si un compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional ácido carboxílico, un promedicamento puede comprender un éster formado por el reemplazamiento del átomo de hidrógeno del grupo ácido por un grupo como alquilo (C_1-C_4), alcanoiloximetilo (C_2-C_{12}), 1-(alcanoiloxi)etilo de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)etilo de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etilo de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquilamino (C_1-C_2) alquilo (C_1-C_3)

79
28

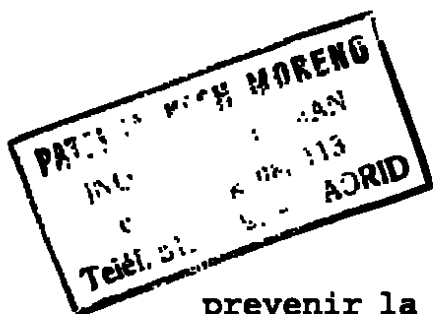
(como β -dimetilaminoetilo), carbamoilalquilo (C_1-C_2), N,N-di(alquilcarbamoil (C_1-C_2)alquilo (C_1-C_2) y piperidino-, pirrolidino- o morfolinoalquilo (C_2-C_3).

5 De forma similar, si un compuesto de la presente invención comprende un grupo funcional alcohol, puede formarse un promedicamento mediante el reemplazamiento del átomo de hidrógeno del grupo alcohol por un grupo como alcanoiloximetilo (C_1-C_6), 1-(alcanoiloxi C_1-C_6)etilo, 1-
10 metil-1-(alcanoiloxi C_1-C_6)etilo, alcoxycarboniloximetilo (C_1-C_6), N-alcoxycarbonilaminometilo (C_1-C_6), succinóilo, alcanoílo (C_1-C_6), α -aminoalcanoílo (C_1-C_4), arilacilo y α -aminoacilo o α -aminoacilo- α -aminoacilo, seleccionándose cada grupo α -aminoacilo independientemente de los L-
15 aminoácidos de origen natural, $P(O)(OH)_2$, $-P(O)(Oalquilo C_1-C_6)_2$ o glicosilo (el radical resultante de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato).

20 Si un compuesto de la presente invención comprende un grupo funcional amino, puede formarse un promedicamento mediante el reemplazamiento de un átomo de hidrógeno en el grupo amino por un grupo como R^X -carbonilo, R^XO -carbonilo, NR^XR^X -carbonilo, siendo R^X y R^X cada uno independientemente
25 alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_7 , bencilo o R^X -carbonilo es

un α -aminoacilo natural o α -aminoacilo- α -aminoacilo natural, $-C(OH)C(O)OY^X$, (siendo Y^X H, alquilo C_1-C_6 o bencilo), $-C(OY^{X0})Y^{X1}$, (siendo Y^{X0} alquilo C_1-C_4 y siendo Y^{X1} alquilo C_1-C_6 , carboxialquilo (C_1-C_6), aminoalquilo (C_1-C_4) o mono-N- o di-N,N-alquilaminoalquilo (C_1-C_6)), $-C(Y^{X2})Y^{X3}$,
5 o mono-N- o di-N,N-alquilaminoalquilo (C_1-C_6)), $-C(Y^{X2})Y^{X3}$, siendo Y^{X2} H o metilo e Y^{X3} mono-N- o di-N,N-alquilamino (C_1-C_6), morfolino, piperdin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.

Ventajosamente, la presente invención proporciona
10 también estuches para uso por un consumidor para estimular la formación de hueso y/o prevenir la pérdida ósea y reducir el colesterol en sangre, incluyendo tratar a sujetos que sufren enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis e hiperlipidemia y tratar a sujetos que
15 presenten síntomas de riesgo cardíaco. El estuche comprende a) una composición farmacéutica que comprende un agonista/antagonista de estrógeno y un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, b) una composición farmacéutica que comprende una estatina y un portador,
20 vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y c) instrucciones que describen un procedimiento de uso de las composiciones farmacéuticas para estimular la formación de hueso y/o prevenir la pérdida ósea y reducir el colesterol en sangre. Las instrucciones pueden indicar también que el
25 estuche es para estimular la formación de hueso y/o



81
/

prevenir la pérdida ósea y reducir el colesterol en sangre, reduciendo sustancialmente la propensión concomitante a los efectos adversos asociados con la administración de estrógenos. El agonista/antagonista de estrógeno y la
5 estatina contenidas en el estuche pueden estar opcionalmente combinados en la misma composición farmacéutica.

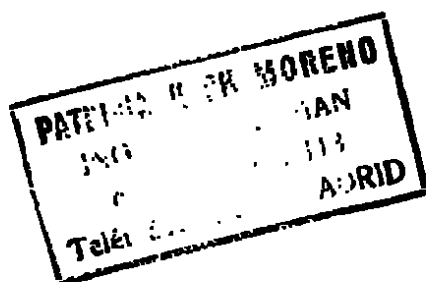
Un "estuche", como se utiliza en la presente
10 solicitud, incluye un envase para contener las composiciones separadas como un frasco dividido o un envase de lámina dividido. El envase puede estar en cualquier configuración o forma como las conocidas en la técnica que se fabrican con un material farmacéuticamente aceptable,
15 por ejemplo una caja de papel o cartulina, un frasco o tarro de plástico, una bolsa resellable (por ejemplo para mantener un "recambio" de comprimidos para colocar en un envase diferente), o un envase blíster con dosis individuales para sacar presionando del envase según un
20 programa terapéutico. El envase utilizado puede depender de la forma de dosificación exacta implicada, por ejemplo una caja de cartulina convencional no se utilizaría generalmente para mantener una suspensión líquida. Es factible que puedan utilizarse más de un envase juntos en
25 un solo envasado para comercializar una forma de



82
A

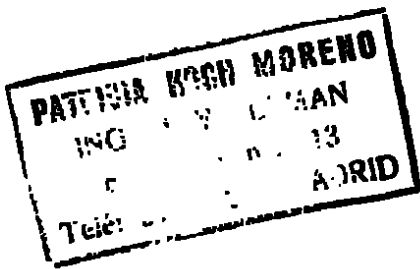
dosificación simple. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar contenidos en un frasco que está a su vez contenido en una caja.

- 5 Un ejemplo de dicho estuche es el denominado envase blíster. Los envases blíster son bien conocidos en la industria del envasado y se usan ampliamente para envasar formas de dosis unitarias farmacéuticas (comprimidos, cápsulas y similares). Los envases blíster están formados
- 10 por lo general por una lámina de material relativamente rígido cubierta con una delgada hoja de un material plástico, preferiblemente transparente. Durante el procedimiento de envasado, se conforman unos alveolos en la hoja delgada de plástico. Los alveolos tienen el tamaño
- 15 y la forma de los comprimidos o cápsulas a envasar o pueden tener el tamaño y la forma para acomodar múltiples comprimidos y/o cápsulas a envasar. A continuación, se colocan en los alveolos los comprimidos o cápsulas y se sella la lámina de material relativamente rígido a la hoja
- 20 delgada de plástico en la cara de la hoja opuesta a la dirección en que se han conformado los alveolos. Como resultado, los comprimidos o cápsulas quedan individual o colectivamente herméticamente cerrados en los alveolos entre la hoja delgada de plástico y la lámina. Con
- 25 preferencia, la resistencia de la lámina es tal que los



comprimidos o cápsulas se pueden extraer del envase blíster aplicando una presión manual sobre los alveolos, mediante la cual se practica una abertura en la lámina en la posición donde se encuentra el alveolo. El comprimido o cápsula pueden extraerse entonces a través de dicha abertura.

Puede ser deseable proporcionar un recordatorio escrito, siendo el recordatorio escrito del tipo que contiene información y/o instrucciones para el médico, farmacéutico o sujeto, por ejemplo, en forma de números cerca de los comprimidos o cápsulas, de forma que los números correspondan a los días del régimen de administración en los que deben ingerirse los comprimidos o cápsulas especificados, o una tarjeta que contiene el mismo tipo de información. Otro ejemplo de dicho recordatorio es un calendario impreso en la tarjeta, por ejemplo, tal como sigue "Primera semana, Lunes, Martes, y así sucesivamente. Segunda semana, Lunes, Martes, y así sucesivamente". Serán evidentes otras variaciones de recordatorio. Una "dosis diaria" puede ser un solo comprimido o cápsula o varios comprimidos o cápsulas para tomar en un día dado. Además, una dosis diaria de uno o más componentes del estuche puede consistir en un comprimido o cápsula, mientras que una dosis diaria de otro u otros



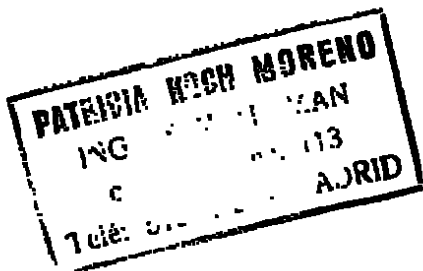
84
/

componentes del estuche puede consistir en varios comprimidos o cápsulas.

Otra realización específica de la invención es un dispensador diseñado para dispensar las dosis diarias en cada momento en el orden de su uso deseado. Preferiblemente, el dispensador está dotado de un recordatorio, para facilitar el cumplimiento del régimen de dosificación. Un ejemplo de dicho recordatorio es un contador mecánico que indique el número de dosis diarias que se han dispensado. Otro ejemplo de dicho recordatorio es una memoria de microprocesador que funcione a pilas acoplada a una pantalla de cristal líquido, o una señal de recuerdo audible que, por ejemplo, muestre la fecha en que se ha tomado la última dosis y/o recuerde cuando debe tomarse la dosis siguiente.

Basándose en la lectura de la presente descripción y reivindicaciones, ciertas modificaciones de las composiciones y procedimientos descritos en la presente resultarán evidentes para un conocedor medio de la técnica. Las reivindicaciones adjuntas a ésta se pretende que abarquen estas modificaciones.

Todas las referencias y patentes citadas en la



85
/

presente se incorporan como referencia.

EJEMPLOS

5 Ejemplo 1: Unión al receptor de estrógeno

Se midió la afinidad de unión de estrógeno y agonista/antagonista de estrógeno mediante el siguiente protocolo:

10

Clonación de cDNA de ER α humana: Se clonó la región de codificación de ER α humana por RT-PCR de mRNA de célula de cáncer de mama humana utilizando ExpandTM High Fidelity PCR System según las instrucciones del fabricante (Boehringer-Mannheim, Indianápolis, IN). Se clonaron los productos de PCR en pCR2.1 TA Cloning Kit (Invitrogen, Carlsbad, CA) y se secuenciaron. Se subclonó cada región de codificación de receptor en el vector de expresión de mamíferos pcDNA3 (Invitrogen, Carlsbad, CA).

20

Expresión de células de mamífero: Se sobreexpresaron proteínas receptoras en células 293T. Estas células, derivadas de células HEK293 (ATCC, Manassas, VA), se han modificado genéticamente para expresar de forma estable el antígeno T mayor y poder por lo tanto replicar plásmidos

25

86
/

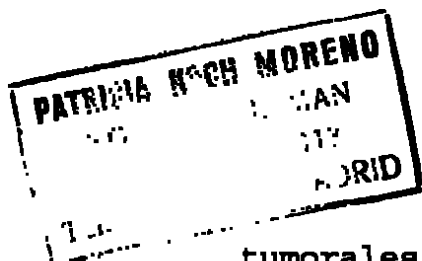
que contienen un origen de replicación SV40 a números elevados de copias. Las células 293T se transfectaron con hER α -pcDNA3 o hER β -pcDNA3 utilizando lipofectamina como describe el fabricante (Gibco/BRL, Bethesda, MD). Se
5 recogieron las células en suero salino tamponado con fosfato (PBS) con EDTA 0,5 mM 48 horas después de la transfección. Se lavaron los sedimentos celulares una vez con PBS/EDTA. Se prepararon lisados de células enteras por homogeneización en tampón TEG (Tris 50 mM, pH 7,4, EDTA 1,5
10 mM, NaCl 50 mM, glicerol al 10%, DTT 5 mM, aprotinina 5 μ g/ml, leupeptina 10 μ g/ml, Pefabloc 0,1 mg/ml), utilizando un homogeneizador dounce. Se centrifugaron los extractos a 100.000 x g durante 2 horas a 4°C y se recogieron los sobrenadantes. Se determinaron las concentraciones de
15 proteína total utilizando un reactivo BioRad (BioRad, Hercules, CA).

Ensayo de unión competitiva: Se midió la capacidad de diversos compuestos de inhibir la unión de [^{3} H]-estradiol
20 mediante un ensayo de unión competitiva utilizando carbó vegetal recubierto de dextrano como se ha descrito (Leake R.E., Habib F., 1987 Steroid Hormone receptors: assay and characterization en: B. Green y R.E. Leake (eds). Steroid Hormones, a Practical Approach. IRL Press Ltd, Oxford, 67-
25 92). Los extractos de células 293T que expresaban hER α o

hER β se incubaron en presencia de concentraciones
crecientes del compuesto a ensayar y una concentración fija
de [^{3} H]-estradiol (141 μ Ci/mmol, New England Nuclear,
Boston, MA) en TrisHCl 50 mM, pH 7,4, EDTA 1,5 mM, NaCl 50
5 mM, glicerol al 10%, DTT 5 mM, β -lactoglobulina 0,5 mg/ml
en un volumen final de 0,2 ml. Se disolvieron todos los
compuestos a ensayar en dimetilsulfóxido. La concentración
final del receptor fue 50 pM con [^{3} H]-estradiol 0,5 nM.
Después de 16 horas a 4°C, se añadió el carbón vegetal
10 recubierto de dextrano (20 μ l). Después de 15 minutos a
temperatura ambiente, se eliminó el carbón vegetal por
centrifugación y se midió el ligando radiactivo presente
en el sobrenadante por recuento de centelleo. Todos los
reactivos se obtuvieron de Sigma (St. Louis. MO) a menos
15 que se indique otra cosa.

Se midieron la afinidad de unión de (-)-cis-6-fenil-5-
[4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenil]-5,6,7,8-
tetrahidronaftalen-2-ol (PPTN) y 17 β -estradiol utilizando
20 receptor de estrógeno (ER) humano recombinante. La figura
1 muestra los resultados del experimento de unión en el que
se encontró que la unión de PPTN era similar a la de 17 β -
estradiol.

25 Ejemplo 2: Inhibición in vitro del crecimiento de células



tumorales de mama humanas.

Se ensayaron los efectos antiproliferativos in vivo del (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol (PPTN) utilizando dos tipos de líneas celulares de cáncer de mama humanas: en primer lugar, células MF-7, que contenían ER así como receptores de progesterona (PgR), y en segundo lugar, células MDA-MB-231, que carecían de ER y PgR y posibilitaban la determinación de un efecto que es independiente del mecanismo ER. El efecto de PPTN sobre el crecimiento de estas diferentes líneas celulares se determinó por incubación de las células a diversas concentraciones de compuesto durante 6 días.

15

Se determinaron entonces los efectos antiproliferativos por recuento directo de células. El PPTN inhibió el crecimiento de la línea celular MCF-7 ER positiva. La CI_{50} para la inhibición del crecimiento era aproximadamente de 3 a 5 x 10⁻¹¹ M. En líneas celulares MDA-MB-231 ER negativas, el compuesto no inhibió la proliferación celular. Estos resultados indican que la inhibición del crecimiento era específica de ER y no debida a la citotoxicidad, ya que el compuesto no tenía un efecto mensurable sobre la línea celular ER negativa.

89
/

Ejemplo 3: Efecto del (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol (PPTN) en el Modelo de Rata Ovariectomizada: un modelo de osteoporosis postmenopáusica.

5

En mujeres, la deficiencia de estrógenos durante la menopausia da como resultado una renovación ósea aumentada que conduce a pérdida ósea. La ovariectomía en ratas produce deficiencia de estrógenos y una renovación ósea aumentada que conduce a pérdida ósea trabecular similar a la observada en mujeres postmenopáusicas (Kalu, D.N., Bone and Mineral 1991, 15:175, Frost, H.M., Jee, W.S.S., Bone and Mineral 1992, 18:227, Wronski, T.J., Yen, C-F, Cells Materials 1991, (supl. 1):69). Las ratas OVX son pues un modelo apropiado para evaluar compuestos para la prevención y tratamiento de osteoporosis postmenopáusica. La capacidad del PPTN de inhibir la pérdida ósea por deficiencia de estrógenos fue evaluada en ratas OVX de 5 meses de edad, ya que la ovariectomía produce pérdidas óseas significativas en las vértebras lumbares, tibia proximal y metáfisis femoral distal (Ke, H.Z., et al., Endocrin 1995, 136:2435, Chen, H.K., et al., J. Bone Miner. Res. 1995, 10:1256).

25

Se trataron ratas hembra OVX de cinco meses de edad

con PPTN en dosis orales de 0,733, 7,33, 73,3 y 733 $\mu\text{g/ml/día}$, o 17α -etinilestradiol (EE) a 30 $\mu\text{g/kg/día}$ (10 ratas por subgrupo) diariamente durante 4 semanas. El tratamiento oral empezó 1 día después de la cirugía. Un grupo de ratas simulacro tratadas con vehículo (n=10) y ratas OVX tratadas con vehículo (n=10) sirvieron como controles. Se inyectó calceína a 10 mg/kg subcutáneamente a todas las ratas 12 y 2 días antes de la necropsia como marcador óseo fluorocrómico para medir los parámetros histomorfométricos dinámicos óseos. Se determinaron los efectos del PPTN sobre los siguientes objetivos: (a) osteocalcina en suero, un marcador bioquímico de la renovación ósea, (b) densidad mineral ósea de las vértebras lumbares y metáfisis femoral distal, (c) histomorfometría ósea del quinto cuerpo vertebral lumbar y metáfisis tibial proximal.

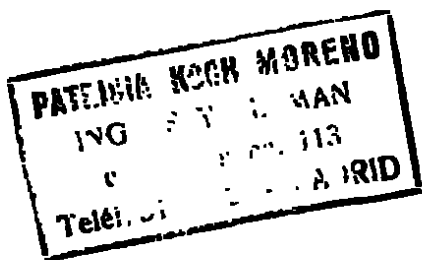
Se determinó la concentración de osteocalcina por radioinmunoensayo. Cuatro semanas después de la cirugía, la concentración de osteocalcina aumentó significativamente en un 85% en controles OVX tratados con vehículo, comparado con los controles simulacro tratados con vehículo. Este aumento se previno completamente por tratamiento con PPTN a dosis $\geq 7,33 \mu\text{g/kg/día}$, o por tratamiento con EE. Por lo tanto, tanto 7,33 $\mu\text{g/kg/día}$ de PPTN como EE previnieron el

aumento de la concentración de osteocalcina inducida por deficiencia de estrógenos en rata. Estos datos sugerían que el PPTN inhibe la renovación ósea inducida por deficiencia de estrógenos.

5

Se extrajeron de la primera a la sexta vértebras lumbares de cada rata durante la necropsia. Estas se exploraron ex vivo utilizando absorciometría de rayos X de energía dual. Se analizaron las imágenes de barrido y se determinaron el área ósea, el contenido mineral óseo (BMC) y la densidad mineral ósea (BMD) de las vértebras lumbares completas (WLV) y de LV1 a LV6. Las áreas óseas de WLV y LV1 a LV6 no difirieron entre los grupos. Los cambios en BMC fueron similares a los observados en BMD. Además, los cambios en BMD de las WLV fueron idénticos a los observados en cada una de las seis vértebras. Por lo tanto, sólo se comunican los cambios en las vértebras lumbares completas.

A continuación de la ovariectomía con tratamiento de vehículo, se encontró una reducción significativa en la BMD de las vértebras lumbares 4 semanas después de la ovariectomía. PPTN a todos los niveles de dosis y EE previnieron totalmente la reducción de BMD vertebral lumbar. Además, la BMD en ratas OVX tratadas con 73,3 $\mu\text{g/kg/día}$ de PPTN aumentó significativamente comparada con



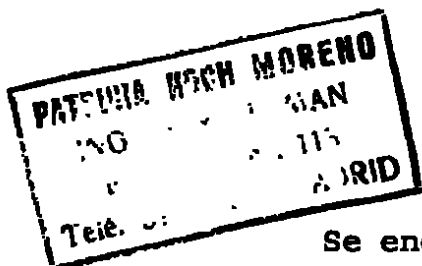
92

los controles simulacro y OVX. Estos datos indican que PPTN a dosis tan bajas como 0,733 $\mu\text{g/kg/día}$ prevenía completamente la pérdida ósea vertebral lumbar inducida por deficiencia de estrógenos.

5

Para comprender el mecanismo celular de los efectos protectores del hueso de PPTN a nivel de tejido, se utilizaron procedimientos histomorfométricos para determinar los efectos de PPTN sobre hueso poroso del quinto cuerpo vertebral lumbar en ratas OVX. La ovariectomía produjo reducciones significativas del volumen óseo trabecular (área ósea trabecular dividida entre el área de espacio de médula, expresado en porcentaje) y del número trabecular, y un aumento significativo de la separación trabecular del quinto cuerpo vertebral lumbar. Estos cambios inducidos por la ovariectomía fueron completamente prevenidos por el tratamiento con todas las dosis de PPTN y EE. Además, el número trabecular aumentó significativamente en ratas OVX tratadas con EE o PPTN a 73,3 o 733 $\mu\text{g/kg/día}$ comparado con los controles simulacro. Estos datos revelaron que el PPTN es un agente protector del hueso en ratas deficientes en estrógenos. La DE_{50} de PPTN en la prevención de la masa y estructura ósea porosa vertebral lumbar en ratas OVX era menor de 0,733 $\mu\text{g/kg/día}$.

25

qB
\$

Se encontró un aumento significativo en el porcentaje de superficie erosionada (+59%), un índice de resorción ósea osteoclástica, en ratas OVX tratadas con vehículo comparado con controles simulacro tratados con vehículo.

5 De manera similar a EE, el PPTN a todos los niveles de dosis redujo significativamente el porcentaje de superficie erosionada en ratas OVX comparado con controles simulacro. Por lo tanto, el PPTN previno la pérdida ósea en ratas OVX por inhibición de la resorción ósea asociada con

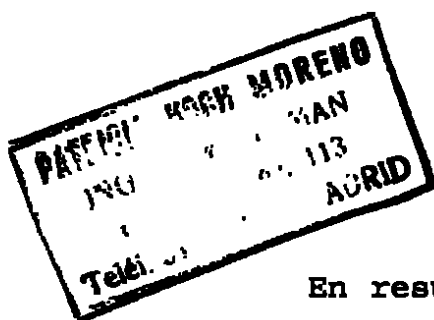
10 deficiencia de estrógenos.

La ovariectomía dio como resultado un aumento significativo de la tasa de formación de hueso (BFR, cantidad de formación de hueso por unidad de superficie

15 ósea), un índice de la renovación ósea, mientras que EE y PPTN a todos los niveles de dosis inhibieron este aumento.

La tasa de renovación ósea aumentó significativamente en ratas OVX tratadas con vehículo comparado con controles simulacro tratados con vehículo. La tasa de renovación ósea

20 en ratas OVX tratadas con PPTN o EE no difería de los controles simulacro, indicando que PPTN a todos los niveles de dosis y EE prevenían completamente el aumento de la renovación ósea asociada con deficiencia de estrógenos.



En resumen, PPTN prevenía la pérdida ósea vertebral lumbar por inhibición de la resorción ósea y la renovación ósea asociada con deficiencia de estrógenos de manera indistinguible del estrógeno. La DE_{50} de PPTN en la conservación de hueso trabecular en este modelo era menor de 0,733 $\mu\text{g/kg/día}$.

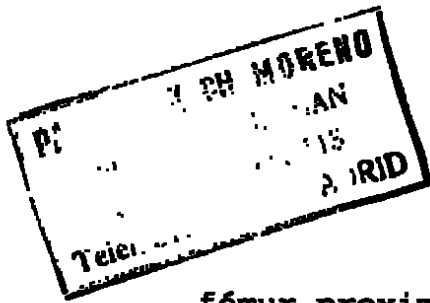
Utilizando absorciometría de rayos X de energía dual, se exploró el fémur derecho de cada rata ex vivo. Se determinaron la densidad mineral ósea (BMD) de las metáfisis femorales distales (segundos 0,5 cm del extremo distal del fémur) y el fémur proximal (los primeros 0,5 cm del extremo proximal del fémur, que contiene la cabeza, cuello y trocánter mayor femorales).

15

Cuatro semanas después de la ovariectomía en ratas tratadas con vehículo, la BMD de las metáfisis femorales distales y fémures proximales se redujo significativamente. EE previno la reducción de BMD en las metáfisis femorales distales, pero no tuvo efecto en la BMD femoral proximal. En ratas OVX tratadas con PPTN a 0,733 o 7,33 $\mu\text{g/kg/día}$, la BMD de las metáfisis femorales distales y el fémur proximal no difería de los controles OVX. Sin embargo, el PPTN a 73,3 y 733 $\mu\text{g/kg/día}$ prevenía completamente la reducción de BMD de las metáfisis femorales distales y

25

94
6

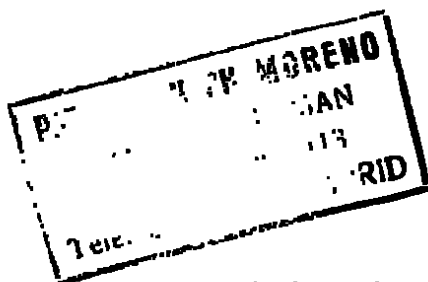


95
X

fémur proximal en ratas OVX.

Para determinar el efecto de PPTN sobre las metáfisis de huesos largos, se realizaron análisis histomorfométricos en la tibia proximal. El volumen óseo trabecular se redujo significativamente en controles OVX tratados con vehículo comparado con los controles simulacro. PPTN a dosis $\geq 7,33 \mu\text{g/kg/día}$ tenía un volumen óseo trabecular significativamente mayor comparado con los controles OVX. A $0,733 \mu\text{g/kg/día}$, PPTN no tuvo un efecto significativo sobre el volumen óseo trabecular. La DE_{50} de PPTN en la conservación de la masa ósea trabecular tibial proximal en ratas OVX estaba entre $0,733$ y $7,33 \mu\text{g/kg/día}$.

Se encontraron aumentos significativos en los índices de resorción ósea osteoclástica (número de osteoclastos por milímetro de superficie de hueso y porcentaje de superficie de osteoclasto) en ratas OVX tratadas con vehículo comparado con los controles simulacro tratados con vehículo. De manera similar a EE, el PPTN a niveles de dosis de $7,33$, $73,7$ y $733 \mu\text{g/kg/día}$ redujo significativamente el número de osteoclastos por milímetro de superficie ósea y el porcentaje de superficie de osteoclasto, comparado con los controles simulacro y OVX. Además, el porcentaje de superficie de osteoclasto se

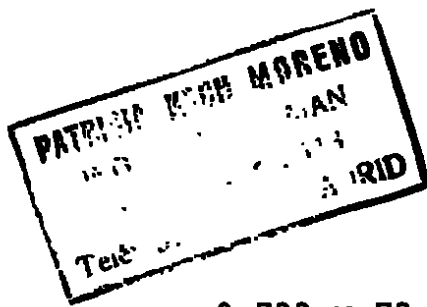


96
7

redujo significativamente en ratas OVX tratadas con PPTN a 0,733 $\mu\text{g/kg/día}$ comparado con los controles OVX.

La ovariectomía aumentó significativamente la tasa de renovación ósea en hueso trabecular tibial proximal comparado con los controles simulacro tratados con vehículo. La tasa de renovación ósea en ratas OVX tratadas con PPTN o EE no difería de la de los controles simulacro, con la excepción de PPTN a la dosis de 0,733 $\mu\text{g/kg/día}$, indicando que el PPTN a dosis de 7,33 a 733 $\mu\text{g/kg/día}$ prevenía el aumento en renovación ósea asociado con la deficiencia de estrógenos y la mantenía a los niveles de control simulacro.

En resumen, el PPTN tenía efectos similares en la conservación de la densidad mineral ósea y volumen óseo trabecular tanto en tibia proximal como en vértebras lumbares. La discrepancia entre vértebras lumbares y tibia proximal en la respuesta a la administración de PPTN se encontró sólo a 0,733 $\mu\text{g/kg/día}$, lo que indicaba que PPTN a 0,733 $\mu\text{g/kg/día}$ prevenía completamente la pérdida ósea en vértebras lumbares y no conseguía hacerlo en tibia proximal. Por lo tanto, la DE_{50} de PPTN en la conservación de masa ósea porosa e inhibición de resorción ósea era menor de 0,733 $\mu\text{g/kg/día}$ en vértebras lumbares y entre



0,733 y 73,3 $\mu\text{g/kg/día}$ en tibia proximal.

Ejemplo 4: Reducción de los niveles de colesterol de conejos blancos de Nueva Zelanda alimentados con colesterol al 0,2%.

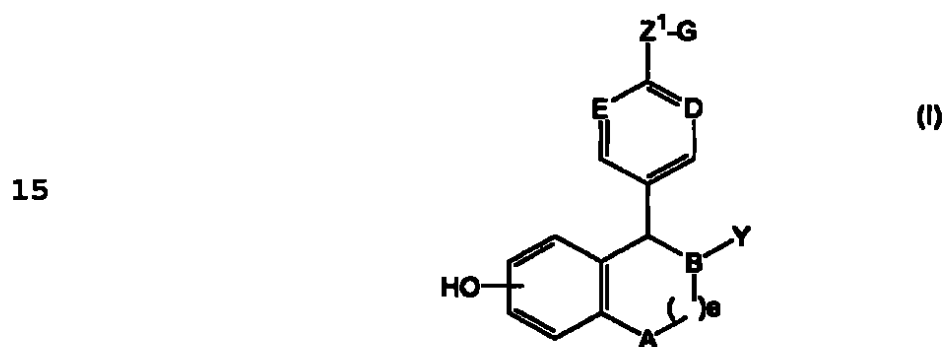
Se alimentaron conejos blancos de Nueva Zelanda (hembras, de 3-4 meses de edad, de peso menor de 3 kg), seis en cada grupo, con una dieta control de colesterol al 0,2% (100 g diarios de comida de conejos que contenía 0,2 g de colesterol) o una dieta de colesterol al 0,2% y una composición farmacéutica que contenía un agonista/antagonista de estrógeno o una dieta de colesterol al 0,2% y una composición farmacéutica que contenía una estatina o una dieta de colesterol al 0,2% y una composición farmacéutica que contenía un agonista/antagonista de estrógeno y una estatina a una dosis equivalente a las dosis de agonista/antagonista de estrógeno y estatina administradas a los grupos que reciben dieta que contenía sólo agonista/antagonista de estrógeno y sólo estatina. Después de 56 días, se recoge el plasma o suero de los conejos y se determinan los niveles de colesterol utilizando el procedimiento enzimático de Mao, et al., Clin. Chem. (1983) 29:1890-1897.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:

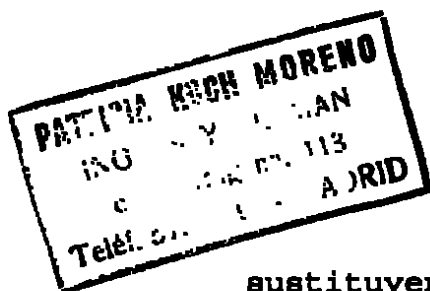
- 5 (a) un agonista/antagonista de estrógeno, y
(b) una estatina.
(c) un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable

2. Una composición farmacéutica como la de la reivindicación 1, en la que el citado agonista/antagonista de estrógeno es un compuesto de la siguiente fórmula (I):



en la que

- 20 A se selecciona de CH₂ y NR,
B, D y E se seleccionan independientemente de CH y N,
Y es
(a) fenilo, opcionalmente sustituido con 1-3
sustituyentes seleccionados independientemente de R⁴,
25 (b) naftilo, opcionalmente sustituido con 1-3



sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 ,

(c) cicloalquilo C_3-C_8 , opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 ,

5 (d) cicloalqueno C_3-C_8 , opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 ,

(e) un heterociclo de cinco miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido
10 por $-O-$, $-NR^2-$ y $-S(O)_n-$, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 ,

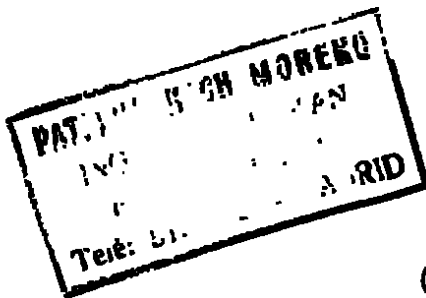
(f) un heterociclo de seis miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por $-O-$, $-NR^2-$ y $-S(O)_n-$, opcionalmente sustituido con 1-3
15 sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 , o

(g) un sistema de anillos bicíclico que consta de un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros condensado con un anillo fenilo, conteniendo el citado anillo heterocíclico hasta dos heteroátomos seleccionados
20 del grupo constituido por $-O-$, $-NR^2-$ y $-S(O)_n-$, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 ,

Z^1 es

(a) $-(CH_2)_pW(CH_2)_q-$,

25 (b) $-O(CH_2)_pCR^5R^6-$,



100

~~218~~

85

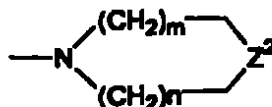
(c) $-O(CH_2)_pW(CH_2)_q-$,(d) $-OCHR^2CHR^3-$, o(e) $-SCHR^2CHR^3-$,

G es

5

(a) $-NR^7R^8$,

(b)

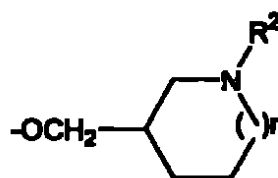
en la que n es 0, 1 o 2, m es 1, 2 o 3, Z² es

10 $-NH-$, $-O-$, $-S-$, o $-CH_2-$, opcionalmente condensado en átomos de carbono adyacentes con uno o dos anillos fenilo y, opcionalmente, sustituido independientemente en carbono con uno a tres sustituyentes y, opcionalmente, independientemente en nitrógeno con un sustituyente

15 químicamente adecuado seleccionado de R⁴, o

(c) una amina bicíclica que contiene 5 a 12 átomos de carbono, o formando puente o condensada y opcionalmente sustituida con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁴, o

20

Z¹ y G en combinación pueden ser

W es

25

(a) $-CH_2-$,



101

15

86

(b) $-\text{CH}=\text{CH}-$,

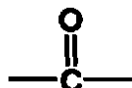
(c) $-\text{O}-$,

(d) $-\text{NR}^2-$,

(e) $-\text{S}(\text{O})_n-$

5

(f)



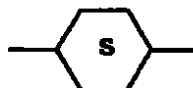
(g) $-\text{CR}^2(\text{OH})-$,

(h) $-\text{CONR}^2-$,

(i) $-\text{NR}^2\text{CO}-$,

10

(j)



o,

(k) $-\text{C}\equiv\text{C}-$,

R es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ,

R^2 y R^3 son independientemente

15

(a) hidrógeno, o

(b) alquilo C_1-C_4 ,

R^4 es

(a) hidrógeno,

(b) halógeno,

20

(c) alquilo C_1-C_6 ,

(d) alcoxi C_1-C_4 ,

(e) aciloxi C_1-C_4 ,

(f) alquiltio C_1-C_4 ,

(g) alquisulfinilo C_1-C_4 ,

25

(h) alquisulfonilo C_1-C_4 ,

~~10~~

- 5 (i) hidroxialquilo C_1-C_4 ,
(j) arilalquilo C_1-C_4 ,
(k) $-CO_2H$,
(l) $-CN$,
(m) $-CONHOR$,
(n) $-SO_2NHR$,
(o) $-NH_2$,
(p) alquilamino C_1-C_4 ,
(q) dialquilamino C_1-C_4 ,
10 (r) $-NH SO_2R$,
(s) $-NO_2-$
(t) $-arilo$, o
(u) $-OH$,

15 R^5 y R^6 son independientemente alquilo C_1-C_6 o forman conjuntamente un anillo carbocíclico C_3-C_{10} ,

R^7 y R^8 son independientemente

- (a) fenilo,
(b) un anillo carbocíclico C_3-C_{10} , saturado o insaturado,
20 (c) un anillo heterocíclico C_3-C_{10} que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de $-O-$, $-N-$ y $-S-$,
(d) H ,
(e) alquilo C_1-C_6 , o
(f) forman un anillo de 3 a 8 miembros que
25 contiene nitrógeno con R^3 o R^6 ,

R^7 y R^8 en forma lineal o de anillo pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_6 , halógeno, alcoxi, hidroxi y carboxi,

5 un anillo formado por R^7 y R^8 puede estar opcionalmente condensado con un anillo fenilo,

e es 0, 1 o 2,

m es 1, 2 o 3,

n es 0, 1 o 2,

10 p es 0, 1, 2 o 3,

q es 0, 1, 2 o 3,

o un isómero óptico o geométrico de éste, o una sal, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o promedicamento de éste no tóxico farmacéuticamente aceptable.

15

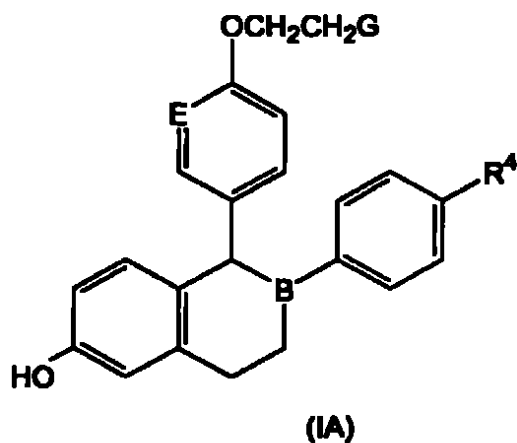
3. Una composición farmacéutica como la de la reivindicación 2, en la que el citado agonista/antagonista de estrógeno es un compuesto de fórmula (IA):

20

25

89

5



en la que G es

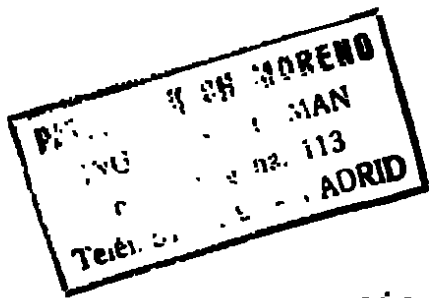
10



15 R^4 es H, OH, F o Cl, y B y E se seleccionan independientemente de CH y N o un isómero óptico o geométrico de éste, o una sal, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o promedicamento de éste no tóxico farmacéuticamente aceptable.

20 4. Una composición farmacéutica como la de la reivindicación 2, en la que el citado agonista/antagonista de estrógeno se selecciona del grupo constituido por:

cis-6-(4-fluorofenil)-5-[4-(2-piperidin-1-iletoksi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol,
(-)cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenil]-
25 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol,



105
/

cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenil]-
5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol,

cis-1-[6'-pirrolidinoetoksi-3'-piridil]-2-fenil-6-
hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno,

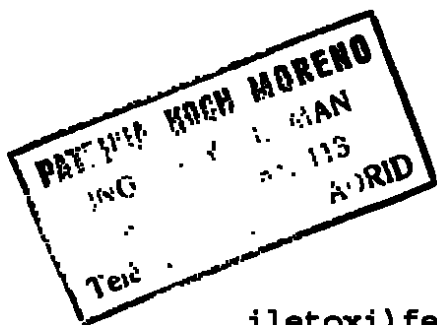
5 1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4''-fluorofenil)-6-
hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

cis-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-
iletoksi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol, y

10 1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-
1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina; y los isómeros ópticos o
geométricos de éstos; y las sales de adición de ácido, N-
oxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y profármacos
de éstos no tóxicos farmacológicamente aceptables.

15 5. Una composición farmacéutica como la de la
reivindicación 3, en la que el citado agonista/antagonista
de estrógeno es cis-6-(4-fluorofenil)-5-[4-(2-piperidin-1-
iletoksi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol o un isómero
óptico o geométrico de éste; o una sal de adición de ácido,
20 N-oxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco de
éste no tóxico farmacológicamente aceptable.

6. Una composición farmacéutica como la de la
reivindicación 3, en la que el citado agonista/antagonista
25 de estrógeno es (-)cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-



106
788

iletoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol o un isómero óptico o geométrico de éste; o una sal de adición de ácido, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco de éste no tóxico farmacológicamente aceptable.

5

7. Una composición farmacéutica como la de la reivindicación 3, en la que el citado agonista/antagonista de estrógeno es cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol o un isómero óptico o geométrico de éste; o una sal de adición de ácido, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco de éste no tóxico farmacológicamente aceptable.

10

15

8. Una composición farmacéutica como la de la reivindicación 3, en la que el citado agonista/antagonista de estrógeno es cis-1-[6'-pirrolidinoetoxi-3'-piridil]-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno o un isómero óptico o geométrico de éste; o una sal de adición de ácido, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco de éste no tóxico farmacológicamente aceptable.

20

9. Una composición farmacéutica como la de la reivindicación 3, en la que el citado agonista/antagonista de estrógeno es 1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4''-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o un

25



107
17

isómero óptico o geométrico de éste; o una sal de adición de ácido, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco de éste no tóxico farmacológicamente aceptable.

- 5 10. Una composición farmacéutica como la de la reivindicación 3, en la que el citado agonista/antagonista de estrógeno es *cis*-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-iletoksi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol o un isómero óptico o geométrico de éste; o una sal de adición de ácido, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco de éste no tóxico farmacológicamente aceptable.

- 15 11. Una composición farmacéutica como la de la reivindicación 3, en la que el citado agonista/antagonista de estrógeno es 1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-fenil-6-hidroxil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o un isómero óptico o geométrico de éste; o una sal de adición de ácido, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco de éste no tóxico farmacológicamente aceptable.

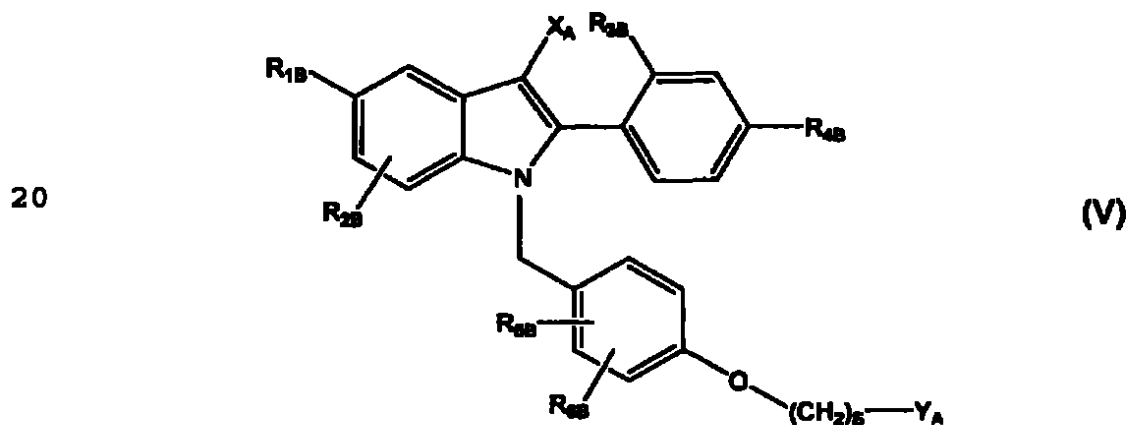
20

12. Una composición farmacéutica como la de la reivindicación 6 en la que el citado agonista/antagonista de estrógeno está en forma de una sal de D-tartrato.

- 25 13. Una composición farmacéutica como la de la

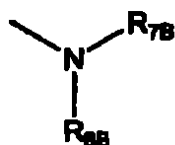
reivindicación 1, en la que el citado agonista/antagonista de estrógeno se selecciona del grupo constituido por tamoxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, raloxifeno, toremifeno, centcromano, idoxifeno, 6-(4-hidroxfenil)-5-[4-(2-
5 piperidin-1-il-etoxi)bencil]naftalen-2-ol, {4-[2-(2-azabicclo[2.2.1]hept-2-il)etoxi]fenil}-[6-hidroxi-2-(4-hidroxfenil)benzo[b]tiofen-3-il]metanona, EM-652, EM-800 y los isómeros ópticos o geométricos de éstos, y las sales, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y
10 promedicamentos no tóxicos farmacológicamente aceptables de éstos.

14. Una composición farmacéutica como la de la reivindicación 1, en la que el citado agonista/antagonista de estrógeno es un compuesto seleccionado de fórmulas V o
15 VI:



25

95

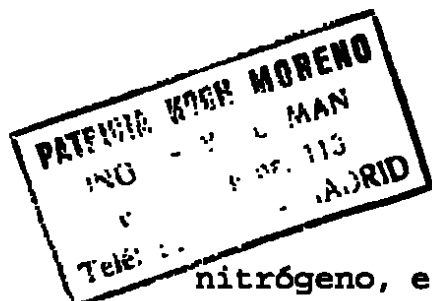


5 en el que:

a) R_{7B} y R_{8B} se seleccionan independientemente del grupo de H, alquilo C₁-C₆, o fenilo opcionalmente sustituido por CN, alquilo C₁-C₆ (cadena lineal o ramificada), alcoxi C₁-C₆ (cadena lineal o ramificada), halógeno, -OH, -CF₃ o -OCF₃,
10 o

b) R_{7B} y R_{8B} se concatenan para formar un heterociclo de cinco miembros saturado que contiene un heteroátomo de nitrógeno, estando el heterociclo opcionalmente sustituido
15 con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁-C₄, trihalometilo, alcoxi C₁-C₄, trihalometoxi, aciloxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, hidroxialquilo (C₁-C₄), -CO₂H, -CN,
20 -CONHR_{1B}, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂, o fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo (C₁-C₄), o

c) R_{7B} y R_{8B} se concatenan para formar un heterociclo de seis miembros saturado que contiene un heteroátomo de
25



nitrógeno, estando el heterociclo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁-C₄, trihalometilo, alcoxi C₁-C₄, trihalometoxi, aciloxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, hidroxialquilo (C₁-C₄), -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ o fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo (C₁-C₄), o

10

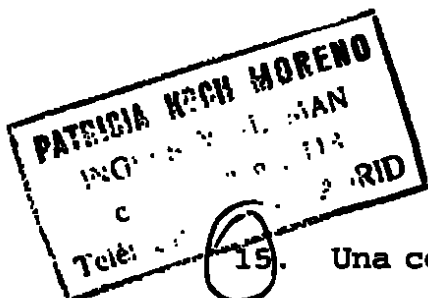
d) R_{7B} y R_{8B} se concatenan para formar un heterociclo de siete miembros saturado que contiene un heteroátomo de nitrógeno, estando el heterociclo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C_1-C_4 , trihalometilo, alcoxi C_1-C_4 , trihalometoxi, aciloxi C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , alquilsulfinilo C_1-C_4 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , hidroxialquilo (C_1-C_4), $-CO_2H$, $-CN$, $-CONHR_{1B}$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-NHSO_2R_{1B}$, $-NHCOR_{1B}$, $-NO_2$ o fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo (C_1-C_4), o

e) R_{7B} y R_{8B} se concatenan para formar un heterociclo de ocho miembros saturado que contiene un heteroátomo de nitrógeno, estando el heterociclo opcionalmente sustituido

25

112
#

- con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C_1-C_4 , trihalometilo, alcoxi C_1-C_4 , trihalometoxi, aciloxi C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , alquilsulfinilo C_1-C_4 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , hidroxialquilo (C_1-C_4), $-CO_2H$, $-CN$, $-CONHR_{1B}$, $-NH_2$, $-NH(alquilo C_1-C_4)$, $-N(alquilo C_1-C_4)_2$, $-NHSO_2R_{1B}$, $-NHCOR_{1B}$, $-NO_2$ o fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo (C_1-C_4), o
- 10 f) R_{7B} y R_{8B} se concatenan para formar un heterociclo bicíclico saturado que contiene 6-12 átomos de carbono formando puente o condensado y que contiene un heteroátomo de nitrógeno, estando el heterociclo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados
- 15 independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C_1-C_4 , trihalometilo, alcoxi C_1-C_4 , trihalometoxi, aciloxi C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , alquilsulfinilo C_1-C_4 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , hidroxialquilo (C_1-C_4), $-CO_2H$, $-CN$, $-CONHR_{1B}$, $-NH_2$,
- 20 $-NH(alquilo C_1-C_4)$, $-N(alquilo C_1-C_4)_2$, $-NHSO_2R_{1B}$, $-NHCOR_{1B}$, $-NO_2$ o fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo (C_1-C_4),
- o un isómero óptico o geométrico de éste, o una sal, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o promedicamento
- 25 de éste farmacéuticamente aceptable.



113
15. Una composición farmacéutica como de la reivindicación 1, en la que la citada estatina es un miembro seleccionado del grupo constituido por simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, fluindostatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, dihidrocompactina, compactina, lovastatina, atorvastatina, bervastatina, NK-104, ZD-4522 e isómeros ópticos y geométricos de éstas, y sales de adición de ácido, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y promedicamentos de éstas no tóxicos farmacológicamente aceptables.

15. Una composición farmacéutica como la de la reivindicación 2, en la que la citada estatina es un miembro seleccionado del grupo constituido por simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, fluindostatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, dihidrocompactina, compactina, lovastatina, atorvastatina, bervastatina, NK-104, ZD-4522 e isómeros ópticos y geométricos de éstas, y sales de adición de ácido, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y promedicamentos de éstas no tóxicos farmacológicamente aceptables.

16. Una composición farmacéutica como la de la reivindicación 6, en la que la citada estatina es un



114
~~114~~

99

miembro seleccionado del grupo constituido por simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, fluindostatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, dihidrocompactina, compactina, lovastatina, atorvastatina, 5 bervastatina, NK-104, ZD-4522 e isómeros ópticos y geométricos de éstas, y sales de adición de ácido, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y promedicamentos de éstas no tóxicos farmacológicamente aceptables.

10

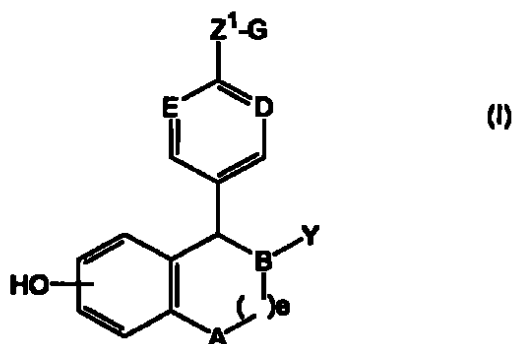
17. Una composición farmacéutica como la de la reivindicación 13, en la que la citada estatina es un miembro seleccionado del grupo constituido por simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, 15 fluindostatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, dihidrocompactina, compactina, lovastatina, atorvastatina, bervastatina, NK-104, ZD-4522 e isómeros ópticos y geométricos de éstas, y sales de adición de ácido, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y 20 promedicamentos de éstas no tóxicos farmacológicamente aceptables.

18. Un procedimiento para estimular la formación de hueso y/o prevenir la pérdida ósea y/o reducir el colesterol en 25 sangre que comprende:

administrar a un sujeto necesitado de ello una cantidad eficaz de un agonista/antagonista de estrógeno y coadministrar una estatina.

- 5 19. Un procedimiento como el de la reivindicación 18, en el que el citado agonista/antagonista de estrógeno es un compuesto de fórmula (I):

10



(I)

15 en la que

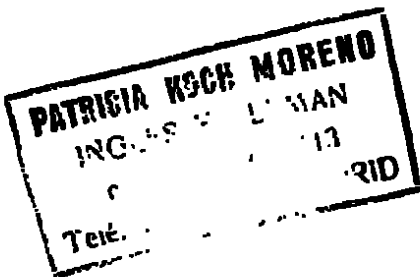
A se selecciona de CH_2 y NR ,

B, D y E se seleccionan independientemente de CH y N,
Y es

20 (a) fenilo, opcionalmente sustituido con 1-3
sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 ,

(b) naftilo, opcionalmente sustituido con 1-3
sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 ,

25 (c) cicloalquilo C_3-C_8 , opcionalmente sustituido
con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de
 R^4 ,



116
/

(d) cicloalqueno C_3-C_8 , opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 ,

5 (e) un heterociclo de cinco miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por $-O-$, $-NR^2-$ y $-S(O)_n-$, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 ,

10 (f) un heterociclo de seis miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por $-O-$, $-NR^2-$ y $-S(O)_n-$, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 , o

15 (g) un sistema de anillos bicíclico que consta de un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros condensado con un anillo fenilo, conteniendo el citado anillo heterocíclico hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por $-O-$, $-NR^2-$ y $-S(O)_n-$, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 ,

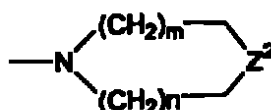
Z^1 es

- 20 (a) $-(CH_2)_pW(CH_2)_q-$,
(b) $-O(CH_2)_pCR^5R^6-$,
(c) $-O(CH_2)_pW(CH_2)_q-$,
(d) $-OCHR^2CHR^3-$, o
(e) $-SCHR^2CHR^3-$,

25 G es

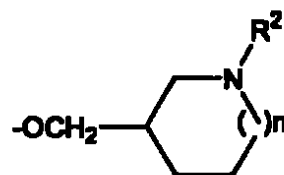
(a) $-NR^7R^8$,

(b)



5 en la que n es 0, 1 o 2, m es 1, 2 o 3, Z^2 es
-NH-, -O-, -S-, o $-\text{CH}_2-$, opcionalmente condensado en átomos
de carbono adyacentes con uno o dos anillos fenilo y,
opcionalmente, sustituido independientemente en carbono con
uno a tres sustituyentes y, opcionalmente,
10 independientemente en nitrógeno con un sustituyente
químicamente adecuado seleccionado de R^4 , o

(c) una amina bicíclica que contiene 5 a 12
átomos de carbono, formando puente o condensada y
opcionalmente sustituida con 1-3 sustituyentes
15 seleccionados independientemente de R^4 , o



Z^1 y G en combinación pueden ser

20 W es

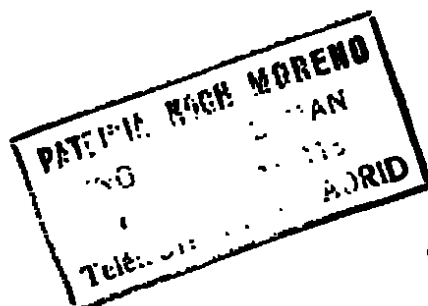
(a) $-\text{CH}_2-$,

(b) $-\text{CH}=\text{CH}-$,

(c) $-\text{O}-$,

(d) $-\text{NR}^2-$,

25 (e) $-\text{S(O)}_n-$

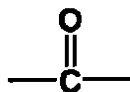


118

~~118~~

103

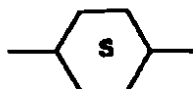
(f)

(g) $-\text{CR}^2(\text{OH})-$,(h) $-\text{CONR}^2-$,

5

(i) $-\text{NR}^2\text{CO}-$,

(j)



o,

(k) $-\text{C}\equiv\text{C}-$,R es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ,

10

 R^2 y R^3 son independientemente

(a) hidrógeno, o

(b) alquilo C_1-C_4 , R^4 es

15

(a) hidrógeno,

(b) halógeno,

(c) alquilo C_1-C_6 ,(d) alcoxi C_1-C_4 ,(e) aciloxi C_1-C_4 ,(f) alquiltio C_1-C_4 ,

20

(g) alquisulfinilo C_1-C_4 ,(h) alquisulfonilo C_1-C_4 ,(i) hidroxialquilo C_1-C_4 ,(j) arilalquilo C_1-C_4 ,(k) $-\text{CO}_2\text{H}$,

25

(l) $-\text{CN}$,

- (m) -CONHOR,
- (n) -SO₂NHR,
- (o) -NH₂,
- (p) alquilamino C₁-C₄,
- 5 (q) dialquilamino C₁-C₄,
- (r) -NH₂SO₂R,
- (s) -NO₂-
- (t) -arilo, o
- (u) -OH,
- 10 R⁵ y R⁶ son independientemente alquilo C₁-C₈ o forman conjuntamente un anillo carbocíclico C₃-C₁₀,
- R⁷ y R⁸ son independientemente
 - (a) fenilo,
 - (b) un anillo carbocíclico C₃-C₁₀, saturado o
 - 15 insaturado,
 - (c) un anillo heterocíclico C₃-C₁₀ que contiene hasta dos heterótomos seleccionados de -O-, -N- y -S-,
 - (d) H,
 - (e) alquilo C₁-C₆, o
 - 20 (f) forman un anillo de 3 a 8 miembros que contiene nitrógeno con R⁵ o R⁶,
- R⁷ y R⁸ en forma lineal o de anillo pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₆, halógeno,
- 25 alcoxi, hidroxí y carboxi,

un anillo formado por R^7 y R^8 puede estar opcionalmente condensado con un anillo fenilo,

e es 0, 1 o 2,

m es 1, 2 o 3,

5 n es 0, 1 o 2,

p es 0, 1, 2 o 3,

q es 0, 1, 2 o 3,

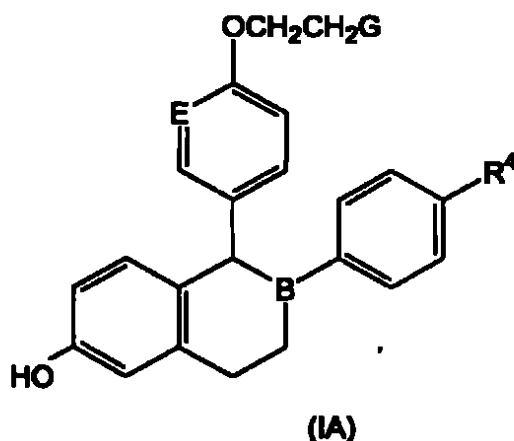
o un isómero óptico o geométrico de éste, o una sal, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o promedicamento de éste no tóxico farmacéuticamente aceptable.

10

20. Un procedimiento como el de la reivindicación 19, en el que el citado agonista/antagonista de estrógeno es un compuesto de fórmula (IA):

15

20



en la que G es

25



5 R^4 es H, OH, F o Cl, y B y E se seleccionan independientemente de CH y N o un isómero óptico o geométrico de éste, o una sal, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o promedicamento de éste no tóxico farmacéuticamente aceptable.

10 21. Un procedimiento como el de la reivindicación 20, en el que el citado agonista/antagonista de estrógeno se selecciona del grupo constituido por:

cis-6-(4-fluorofenil)-5-[4-(2-piperidin-1-iletoksi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol,

15 (-)cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol,

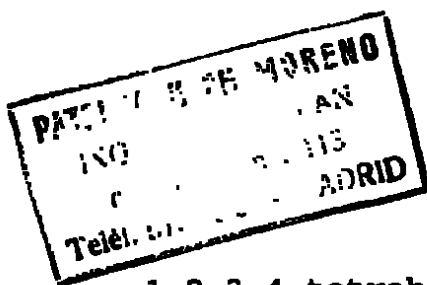
cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol,

20 cis-1-[6'-pirrolidinoetoxi-3'-piridil]-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno,

1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4''-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

cis-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-iletoksi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol, y

25 1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-



1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina; y los isómeros ópticos o geométricos de éstos; y las sales de adición de ácido, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y profármacos de éstos no tóxicos farmacológicamente aceptables.

5

22. Un procedimiento como el de la reivindicación 21, en el que el compuesto es *cis*-6-(4-fluorofenil)-5-[4-(2-piperidin-1-iletóxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol o un isómero óptico o geométrico de éste; o una sal de adición de ácido, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco de éste no tóxico farmacológicamente aceptable.

23. Un procedimiento como el de la reivindicación 21, en el que el compuesto es (-)-*cis*-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol o un isómero óptico o geométrico de éste; o una sal de adición de ácido, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco de éste no tóxico farmacológicamente aceptable.

20

24. Un procedimiento como la de la reivindicación 21, en la que el citado compuesto es *cis*-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol o un isómero óptico o geométrico de éste; o una sal de adición de ácido, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario

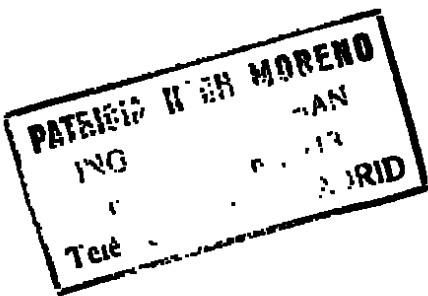
25

o profármaco de éste no tóxico farmacológicamente aceptable.

25. Un procedimiento como el de la reivindicación 21, en
5 el que el compuesto es cis-1-[6'-pirrolidinoetoxi-3'-
piridil]-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno o
un isómero óptico o geométrico de éste; o una sal de
adición de ácido, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario
o profármaco de éste no tóxico farmacológicamente
10 aceptable.

26. Un procedimiento como el de la reivindicación 21, en
el que el compuesto es 1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4''-
fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o un
15 isómero óptico o geométrico de éste; o una sal de adición
de ácido, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o
profármaco de éste no tóxico farmacológicamente aceptable.

27. Un procedimiento como el de la reivindicación 21, en
20 el que el compuesto es cis-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-
piperidin-1-iletoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol
o un isómero óptico o geométrico de éste; o una sal de
adición de ácido, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario
o profármaco de éste no tóxico farmacológicamente
25 aceptable.



124
A21

28. Un procedimiento como el de la reivindicación 21, en el que el compuesto es 1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o un isómero óptico o geométrico de éste; o una sal de adición de ácido, N-oxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco de éste no tóxico farmacológicamente aceptable.

29. Un procedimiento como el de la reivindicación 23 en el que el compuesto está en forma de una sal de D-tartrato.

10

30. Un procedimiento como el de la reivindicación 18, en el que el compuesto se selecciona del grupo constituido por tamoxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, raloxifeno, toremifeno, centcromano, idoxifeno, 6-(4-hidroxfenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)bencil]naftalen-2-ol, {4-[2-(2-azabicciclo[2.2.1]hept-2-il)etoxi]fenil}-[6-hidroxi-2-(4-hidroxfenil)benzo[b]tiofen-3-il]metanona, EM-652, EM-800 y los isómeros ópticos o geométricos de éstos, y las sales, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y promedicamentos no tóxicos farmacológicamente aceptables de éstos.

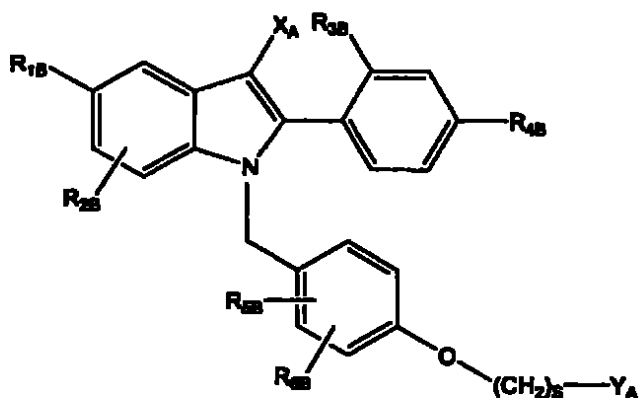
31. Un procedimiento como el de la reivindicación 18, en el que el citado agonista/antagonista de estrógeno es un compuesto seleccionado de las fórmula V o VI:

25

125

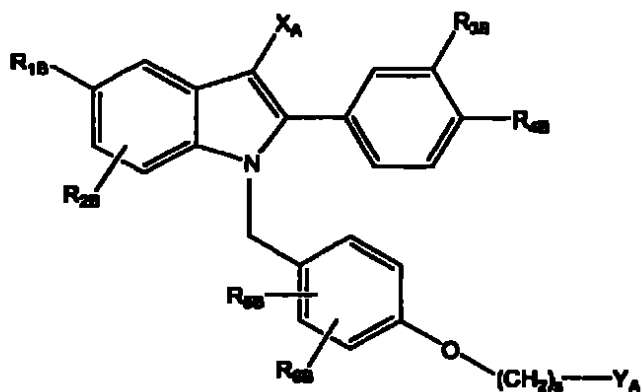
110

5



(V)

10



(VI)

15

en las que;

R_{1B} se selecciona de H, OH, $-O-C(O)-$ alquilo C_1-C_{12} (cadena lineal o ramificada), $-O-$ alquilo C_1-C_{12} (cadena lineal, ramificada o cíclica) o halógenos o éteres halogenados C_1-C_4 .

R_{2B} , R_{3B} , R_{4B} , R_{5B} y R_{6B} se seleccionan independientemente de H, OH, $-O-C(O)-$ alquilo C_1-C_{12} (cadena lineal o ramificada), $-O-$ alquilo C_1-C_{12} (cadena lineal, ramificada o cíclica), halógenos o éteres halogenados C_1-C_4 , ciano, alquilo C_1-C_6 (cadena lineal o ramificada), o

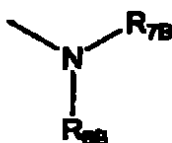
126
1971

trifluorometilo, con la condición de que cuando R_{1B} es H,
 R_{2B} no es OH.

X_A se selecciona de H, alquilo C_1-C_6 , ciano, nitro,
5 trifluorometilo y halógeno,

S es 2 o 3,

Y_A es el resto:



10 en el que

a) R_{7B} y R_{8B} se seleccionan independientemente del grupo de
H, alquilo C_1-C_6 , o fenilo opcionalmente sustituido por CN,
alquilo C_1-C_6 (cadena lineal o ramificada), alcoxi C_1-C_6
(cadena lineal o ramificada), halógeno, -OH, -CF₃ o -OCF₃,
15 o

b) R_{7B} y R_{8B} se concatenan para formar un heterociclo
saturado de cinco miembros que contiene un heteroátomo de
nitrógeno, estando el heterociclo opcionalmente sustituido
20 con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del
grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo
 C_1-C_4 , trihalometilo, alcoxi C_1-C_4 , trihalometoxi, aciloxi
 C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , alquilsulfinilo C_1-C_4 , alquilsulfonilo
 C_1-C_4 , hidroxialquilo (C_1-C_4), -CO₂H, -CN,
25 -CONHR_{1B}, -NH₂, -NH(alquilo C_1-C_4), -N(alquilo C_1-C_4)₂,

-NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂, o fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo (C₁-C₄), o

5 c) R_{7B} y R_{8B} se concatenan para formar un heterociclo saturado de seis miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno, estando el heterociclo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁-C₄, trihalometilo, alcoxi C₁-C₄, trihalometoxi, aciloxi 10 C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, hidroxialquilo (C₁-C₄), -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ o fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo (C₁-C₄), o

15

d) R_{7B} y R_{8B} se concatenan para formar un heterociclo saturado de siete miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno, estando el heterociclo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo 20 C₁-C₄, trihalometilo, alcoxi C₁-C₄, trihalometoxi, aciloxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, hidroxialquilo (C₁-C₄), -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, 25 -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ o fenilo opcionalmente sustituido

con 1-3 alquilo (C_1-C_4), o

- e) R_{7B} y R_{8B} se concatenan para formar un heterociclo saturado de ocho miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno, estando el heterociclo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C_1-C_4 , trihalometilo, alcoxi C_1-C_4 , trihalometoxi, aciloxi C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , alquilsulfinilo C_1-C_4 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , hidroxialquilo (C_1-C_4), $-CO_2H$, $-CN$, $-CONHR_{1B}$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-NHSO_2R_{1B}$, $-NHCOR_{1B}$, $-NO_2$ o fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo (C_1-C_4), o
- f) R_{7B} y R_{8B} se concatenan para formar un heterociclo bicíclico saturado que contiene 6-12 átomos de carbono formando puente o condensado y que contiene un heteroátomo de nitrógeno, estando el heterociclo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C_1-C_4 , trihalometilo, alcoxi C_1-C_4 , trihalometoxi, aciloxi C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , alquilsulfinilo C_1-C_4 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , hidroxialquilo (C_1-C_4), $-CO_2H$, $-CN$, $-CONHR_{1B}$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-NHSO_2R_{1B}$, $-NHCOR_{1B}$,

NO₂ o fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo (C₁-C₄),

o un isómero óptico o geométrico de éste, o una sal, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o promedicamento
5 de éste no tóxico farmacéuticamente aceptable.

32. Un procedimiento como el de la reivindicación 18, en el que la citada estatina es un miembro seleccionado del grupo constituido por simvastatina, pravastatina,
10 cerivastatina, mevastatina, fluindostatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, dihidrocompactina, compactina, lovastatina, atorvastatina, bervastatina, NK-104, ZD-4522 e isómeros ópticos y geométricos de éstas, y sales de adición de ácido, N-óxidos, ésteres, sales de amonio
15 cuaternarias y promedicamentos de éstas no tóxicos farmacológicamente aceptables.

33. Un procedimiento como el de la reivindicación 20, en el que la citada estatina es un miembro seleccionado del
20 grupo constituido por simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, fluindostatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, dihidrocompactina, compactina, lovastatina, atorvastatina, bervastatina, NK-104, ZD-4522 e isómeros ópticos y geométricos de éstas, y sales de
25 adición de ácido, N-óxidos, ésteres, sales de amonio

cuaternario y promedicamentos de éstas no tóxicos farmacológicamente aceptables.

34. Un procedimiento como el de la reivindicación 24,
5 en el que la citada estatina es un miembro seleccionado del grupo constituido por simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, fluindostatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, dihidrocompactina, compactina, lovastatina, atorvastatina, bervastatina, NK-104, ZD-4522
10 e isómeros ópticos y geométricos de éstas, y sales de adición de ácido, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y promedicamentos de éstas no tóxicos farmacológicamente aceptables.

35. Un procedimiento como el de la reivindicación 31, en
15 el que la citada estatina es un miembro seleccionado del grupo constituido por simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, fluindostatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, dihidrocompactina, compactina,
20 lovastatina, atorvastatina, bervastatina, NK-104, ZD-4522 e isómeros ópticos y geométricos de éstas, y sales de adición de ácido, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y promedicamentos de éstas no tóxicos farmacológicamente aceptables.

131
D.

36. Un procedimiento como el de la reivindicación 19, en el que el tratamiento tiene una propensión concomitante reducida a los efectos adversos asociados a la administración de estrógenos.

5

37. Un estuche para uso por un consumidor para estimular la formación de hueso y/o prevenir la pérdida ósea o reducir el colesterol en sangre o para tratar sujetos que presentan síntomas de riesgo cardiaco, comprendiendo el

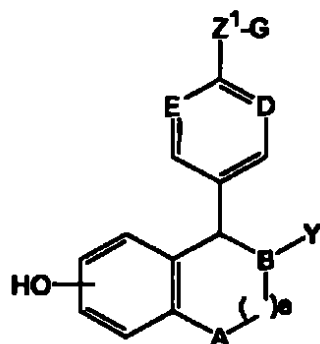
10 citado estuche:

- a) un agonista/antagonista de estrógeno;
 - b) una estatina; y
 - c) instrucciones que describen un procedimiento de uso del agonista/antagonista de estrógeno y estatina
- 15 para estimular la formación de hueso y/o prevenir la pérdida ósea y reducir el colesterol en sangre o para tratar sujetos que presentan síntomas de riesgo cardiaco.

20 38. Un estuche como el de la reivindicación 37, en el que el citado agonista/antagonista de estrógeno es un compuesto de fórmula (I):

25

5



en la que

A se selecciona de CH_2 y NR ,

10 B, D y E se seleccionan independientemente de CH y N,
Y es

(a) fenilo, opcionalmente sustituido con 1-3
sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 ,

15 (b) naftilo, opcionalmente sustituido con 1-3
sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 ,

(c) cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, opcionalmente sustituido
con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de
 R^4 ,

20 (d) cicloalquenilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, opcionalmente sustituido
con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de
 R^4 ,

(e) un heterociclo de cinco miembros que contiene
hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido
por $-\text{O}-$, $-\text{NR}^2-$ y $-\text{S}(\text{O})_n-$, opcionalmente sustituido con 1-3
25 sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 ,

(f) un heterociclo de seis miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por -O-, -NR²- y -S(O)_n-, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁴, o

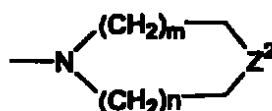
5 (g) un sistema de anillos bicíclico que consta de un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros condensado con un anillo fenilo, conteniendo el citado anillo heterocíclico hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por -O-, -NR²- y -S(O)_n-,
10 opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁴,

Z¹ es

- (a) - (CH₂)_pW(CH₂)_q-,
- (b) -O(CH₂)_pCR⁵R⁶-,
- 15 (c) -O(CH₂)_pW(CH₂)_q-,
- (d) -OCHR²CHR³-, o
- (e) -SCHR²CHR³-,

G es

- (a) -NR⁷R⁸,
- 20 (b)

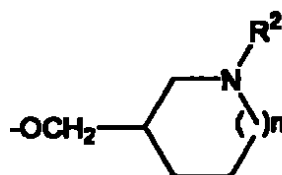


en la que n es 0, 1 o 2, m es 1, 2 o 3, Z² es
-NH-, -O-, -S-, o -CH₂-, opcionalmente condensado en átomos
25 de carbono adyacentes con uno o dos anillos fenilo y,

opcionalmente, sustituido independientemente en carbono con uno a tres sustituyentes y, opcionalmente, independientemente en nitrógeno con un sustituyente químicamente adecuado seleccionado de R⁴, o

- 5 (c) una amina bicíclica que contiene 5 a 12 átomos de carbono, o formando puente o condensada y opcionalmente sustituida con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁴, o

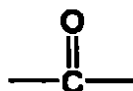
10



Z¹ y G en combinación pueden ser

W es

- 15 (a) -CH₂-,
(b) -CH=CH- ,
(c) -O- ,
(d) -NR²-,
(e) -S(O)_n-
(f)
- 20 (g) -CR²(OH) -,
(h) -CONR²-,
(i) -NR²CO-,



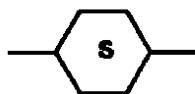
25



135
195

120

(j)



o,

(k) $-C\equiv C-$,

5 R es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ,
 R^2 y R^3 son independientemente

(a) hidrógeno, o

(b) alquilo C_1-C_4 ,

R^4 es

10 (a) hidrógeno,

(b) halógeno,

(c) alquilo C_1-C_6 ,

(d) alcoxi C_1-C_4 ,

(e) aciloxi C_1-C_4 ,

15 (f) alquiltio C_1-C_4 ,

(g) alquisulfinilo C_1-C_4 ,

(h) alquisulfonilo C_1-C_4 ,

(i) hidroxialquilo C_1-C_4 ,

(j) arilalquilo C_1-C_4 ,

20 (k) $-CO_2H$,

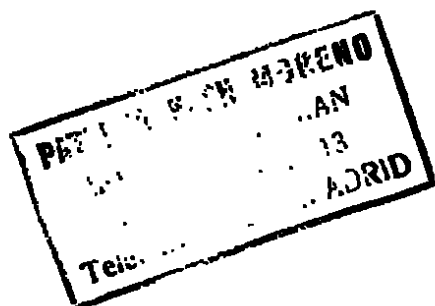
(l) $-CN$,

(m) $-CONHOR$,

(n) $-SO_2NHR$,

(o) $-NH_2$,

25 (p) alquilamino C_1-C_4 ,



136
151

121

- 5 (q) dialquilamino C_1-C_4 ,
(r) $-NHSO_2R$,
(s) $-NO_2-$
(t) -arilo, o
(u) $-OH$,

R^5 y R^6 son independientemente alquilo C_1-C_8 o forman conjuntamente un anillo carbocíclico C_3-C_{10} ,

R^7 y R^8 son independientemente

- 10 (a) fenilo,
(b) un anillo carbocíclico C_3-C_{10} , saturado o insaturado,
(c) un anillo heterocíclico C_3-C_{10} que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de $-O-$, $-N-$ y $-S-$,
(d) H,
15 (e) alquilo C_1-C_6 , o
(f) forman un anillo de 3 a 8 miembros que contiene nitrógeno con R^5 o R^6 ,

R^7 y R^8 en forma lineal o de anillo pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes
20 seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_6 , halógeno, alcoxi, hidroxí y carboxi,

un anillo formado por R^7 y R^8 puede estar opcionalmente condensado con un anillo fenilo,

- e es 0, 1 o 2,
25 m es 1, 2 o 3,

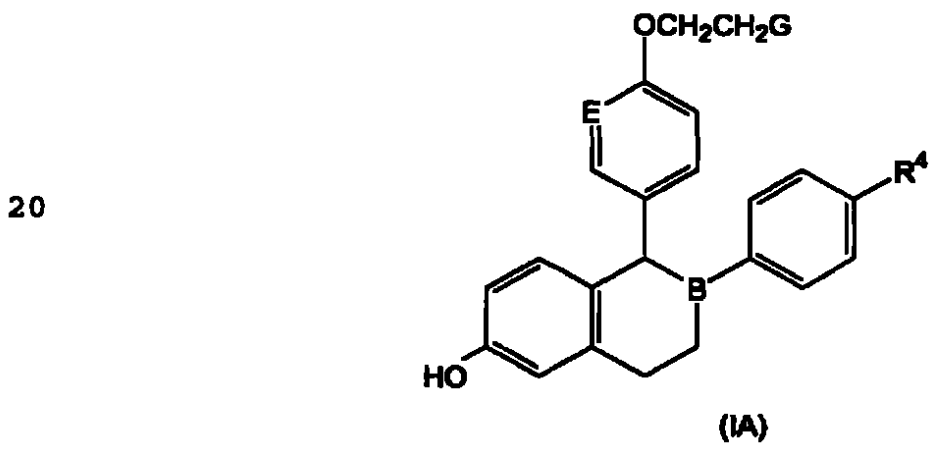
PATRICIA KPER MORENO
ING AN
Tele 115
A/RID

137
177

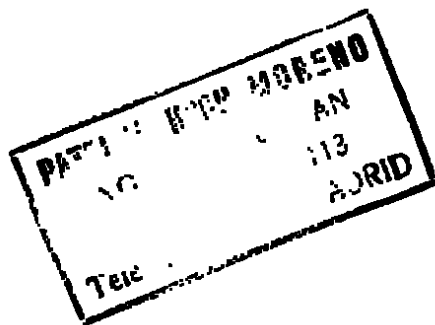
n es 0, 1 o 2,
p es 0, 1, 2 o 3,
q es 0, 1, 2 o 3,
o un isómero óptico o geométrico de éste, o una sal,
5 N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o promedicamento
de éste farmacéuticamente aceptable.

39. Un estuche como el de la reivindicación 37, en el que
las instrucciones indican además que el
10 agonista/antagonista de estrógeno reduce la labilidad
concomitante de los efectos adversos asociados a la
administración de estrógenos.

40. Un estuche como el de la reivindicación 38, en el que
15 el citado agonista/antagonista de estrógeno es un compuesto
de fórmula (IA):



25 en la que G es



138

~~138~~

123



5 R^4 es H, OH, F o Cl, y B y E se seleccionan
independientemente de CH y N, o un isómero óptico o
geométrico de éste; o una sal de adición de ácido, N-óxido,
éster o sal de amonio cuaternario o profármaco no tóxico
farmacológicamente aceptable de éste.

10 41. Un estuche como el de la reivindicación 38, en el que
el citado agonista/antagonista de estrógeno es un miembro
del grupo constituido por:

$\text{cis-6-(4-fluorofenil)-5-[4-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol,}$

15 $(-)\text{cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol,}$

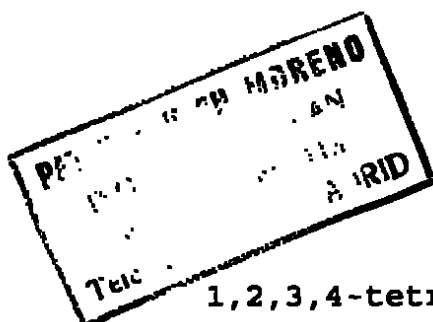
$\text{cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol,}$

20 $\text{cis-1-[6'-pirrolidinoetoxi-3'-piridil]-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno,}$

$\text{1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4''-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,}$

$\text{cis-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol, y}$

25 $\text{1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-}$



139 ~~138~~

1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina; y los isómeros ópticos o geométricos de éstos; y las sales de adición de ácido, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y profármacos de éstos no tóxicos farmacológicamente aceptables.

5

42. Un estuche como el de la reivindicación 41, en el que el compuesto es (-)cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol o un isómero óptico o geométrico de éste; o una sal de adición de ácido, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o profármaco de éste no tóxico farmacológicamente aceptable.

10

43. Un estuche como el de la reivindicación 42 en el que el agonista/antagonista de estrógeno está en forma de una sal de D-tartrato.

15

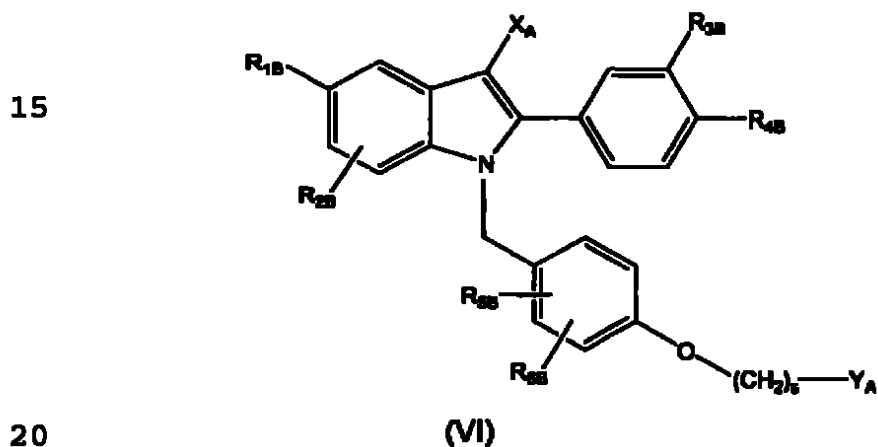
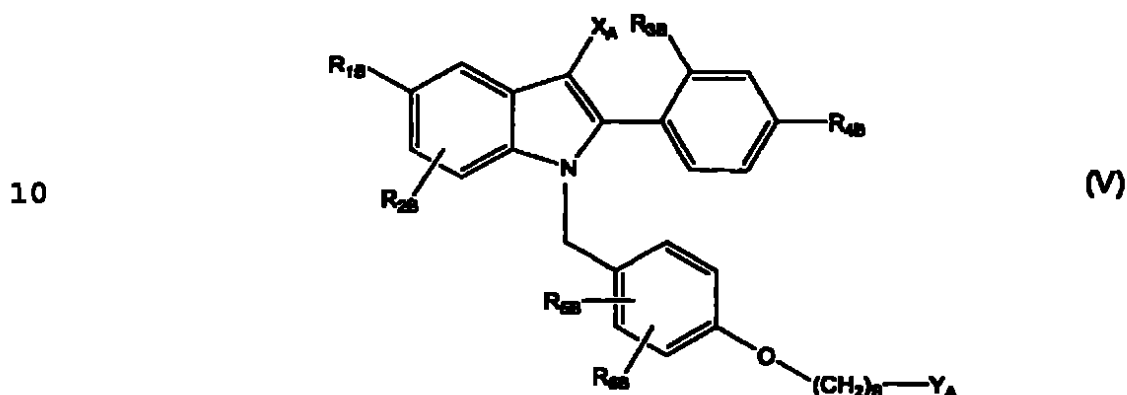
44. Un estuche como el de la reivindicación 37, en el que el citado agonista/antagonista de estrógeno se selecciona del grupo constituido por tamoxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, raloxifeno, toremifeno, centcromano, idoxifeno, 6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)bencil]naftalen-2-ol, {4-[2-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-il)etoxi]fenil}-[6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tiofen-3-il]metanona, EM-652, EM-800 y los isómeros ópticos o geométricos de éstos, y las sales, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario

20

25

y promedicamentos no tóxicos farmacológicamente aceptables de éstos.

45. Un estuche como el de la reivindicación 37, en el que el citado agonista/antagonista de estrógeno es un compuesto seleccionado de las fórmula V o VI:



en las que;

R_{18} se selecciona de H, OH, $-O-C(O)-$ alquilo C_1-C_{12} (cadena lineal o ramificada), $-O-$ alquilo C_1-C_{12} (cadena lineal, ramificada o cíclica) o halógenos o éteres

25

141 ~~121~~

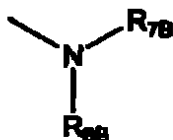
halogenados C₁-C₄.

R_{2B}, R_{3B}, R_{4B}, R_{5B} y R_{6B} se seleccionan independientemente de H, OH, -O-C(O)-alquilo C₁-C₁₂ (cadena lineal o ramificada), -O-alquilo C₁-C₁₂ (cadena lineal, ramificada o
5 cíclica), halógenos o éteres halogenados C₁-C₄, ciano, alquilo C₁-C₆ (cadena lineal o ramificada), o trifluorometilo, con la condición de que cuando R_{1B} es H, R_{2B} no es OH.

10 X_A se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, ciano, nitro, trifluorometilo y halógeno,

S es 2 o 3,

Y_A es el resto:

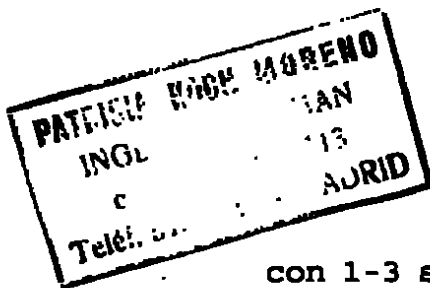


15

en el que

a) R_{7B} y R_{8B} se seleccionan independientemente del grupo de H, alquilo C₁-C₆, o fenilo opcionalmente sustituido por CN, alquilo C₁-C₆ (cadena lineal o ramificada), alcoxi C₁-C₆
20 (cadena lineal o ramificada), halógeno, -OH, -CF₃ o -OCF₃,
o

b) R_{7B} y R_{8B} se concatenan para formar un heterociclo saturado de cinco miembros que contiene un heteroátomo de
25 nitrógeno, estando el heterociclo opcionalmente sustituido



142
772

- con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C_1-C_4 , trihalometilo, alcoxi C_1-C_4 , trihalometoxi, aciloxi C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , alquilsulfinilo C_1-C_4 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , hidroxialquilo (C_1-C_4), $-CO_2H$, $-CN$, $-CONHR_{1B}$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-NHSO_2R_{1B}$, $-NHCOR_{1B}$, $-NO_2$, o fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo (C_1-C_4), o
- 10 c) R_{7B} y R_{8B} se concatenan para formar un heterociclo saturado de seis miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno, estando el heterociclo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C_1-C_4 , trihalometilo, alcoxi C_1-C_4 , trihalometoxi, aciloxi C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , alquilsulfinilo C_1-C_4 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , hidroxialquilo (C_1-C_4), $-CO_2H$, $-CN$, $-CONHR_{1B}$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-NHSO_2R_{1B}$, $-NHCOR_{1B}$, $-NO_2$ o fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo (C_1-C_4), o
- 20
- d) R_{7B} y R_{8B} se concatenan para formar un heterociclo saturado de siete miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno, estando el heterociclo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del
- 25

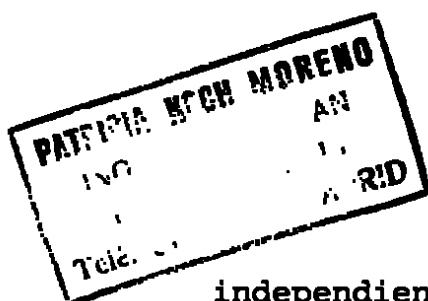
grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C_1-C_4 , trihalometilo, alcoxi C_1-C_4 , trihalometoxi, aciloxi C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , alquilsulfinilo C_1-C_4 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , hidroxialquilo (C_1-C_4), $-CO_2H$, $-CN$,

- 5 $-CONHR_{1B}$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$,
 $-NHSO_2R_{1B}$, $-NHCOR_{1B}$, $-NO_2$ o fenilo opcionalmente sustituido
con 1-3 alquilo (C_1-C_4), o

- e) R_{7B} y R_{8B} se concatenan para formar un heterociclo
10 saturado de ocho miembros que contiene un heteroátomo de
nitrógeno, estando el heterociclo opcionalmente sustituido
con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del
grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo
 C_1-C_4 , trihalometilo, alcoxi C_1-C_4 , trihalometoxi, aciloxi
15 C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , alquilsulfinilo C_1-C_4 , alquilsulfonilo
 C_1-C_4 , hidroxialquilo (C_1-C_4), $-CO_2H$, $-CN$,
 $-CONHR_{1B}$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$,
 $-NHSO_2R_{1B}$, $-NHCOR_{1B}$, $-NO_2$ o fenilo opcionalmente sustituido
con 1-3 alquilo (C_1-C_4), o

20

- f) R_{7B} y R_{8B} se concatenan para formar un heterociclo
bicíclico saturado que contiene 6-12 átomos de carbono
formando puente o condensado y que contiene un heteroátomo
de nitrógeno, estando el heterociclo opcionalmente
25 sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados

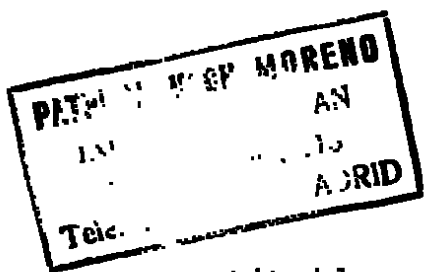


144

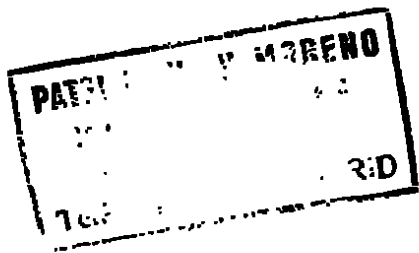
independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁-C₄, trihalometilo, alcoxi C₁-C₄, trihalometoxi, aciloxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, hidroxialquilo (C₁-C₄), -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ o fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo (C₁-C₄), o un isómero óptico o geométrico de éste, o una sal, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o promedicamento de éste no tóxico farmacéuticamente aceptable.

46. Un estuche como el de la reivindicación 37, en el que la citada estatina es un miembro seleccionado del grupo constituido por simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, fluindostatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, dihidrocompactina, compactina, lovastatina, atorvastatina, bervastatina, NK-104, ZD-4522 e isómeros ópticos y geométricos de éstas, y sales de adición de ácido, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y promedicamentos de éstas no tóxicos farmacológicamente aceptables.

47. Un estuche como el de la reivindicación 38, en el que la citada estatina es un miembro seleccionado del grupo



- constituido por simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, fluindostatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, dihidrocompactina, compactina, lovastatina, atorvastatina, bervastatina, NK-104, ZD-4522 e isómeros ópticos y geométricos de éstas, y sales de adición de ácido, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y promedicamentos de éstas no tóxicos farmacológicamente aceptables.
48. Un estuche como el de la reivindicación 44, en el que la citada estatina es un miembro seleccionado del grupo constituido por simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, fluindostatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, dihidrocompactina, compactina, lovastatina, atorvastatina, bervastatina, NK-104, ZD-4522 e isómeros ópticos y geométricos de éstas, y sales de adición de ácido, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y promedicamentos de éstas no tóxicos farmacológicamente aceptables.
49. Un estuche como el de la reivindicación 45, en el que la citada estatina es un miembro seleccionado del grupo constituido por simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, fluindostatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, dihidrocompactina, compactina, lovastatina,



146

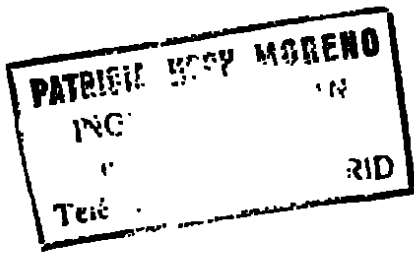
atorvastatina, bervastatina, NK-104, ZD-4522 e isómeros
ópticos y geométricos de éstas, y sales de adición de
ácido, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y
promedicamentos de éstas no tóxicos farmacológicamente
5 aceptables.

50. Una composición como la de la reivindicación 1, en la
que el tratamiento está sustancialmente exento de
propensión concomitante a los efectos adversos asociados
10 a la administración de estrógenos.

51. Una composición como la de la reivindicación 15, en
la que el tratamiento está sustancialmente exento de
propensión concomitante a los efectos adversos asociados
15 a la administración de estrógenos.

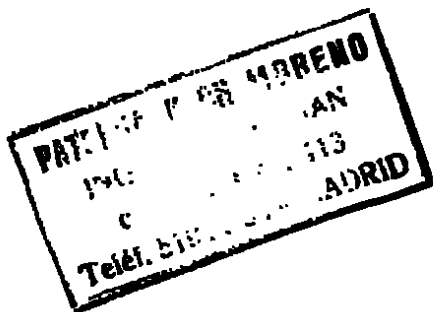
52. Una composición como la de la reivindicación 18, en
la que el tratamiento está sustancialmente exento de
propensión concomitante a los efectos adversos asociados
20 a la administración de estrógenos.

53. Una composición como la de la reivindicación 19, en
la que el tratamiento está sustancialmente exento de
propensión concomitante a los efectos adversos asociados
25 a la administración de estrógenos.



147
171

54. Una composición como la de la reivindicación 32, en la que el tratamiento está sustancialmente exento de propensión concomitante a los efectos adversos asociados a la administración de estrógenos.



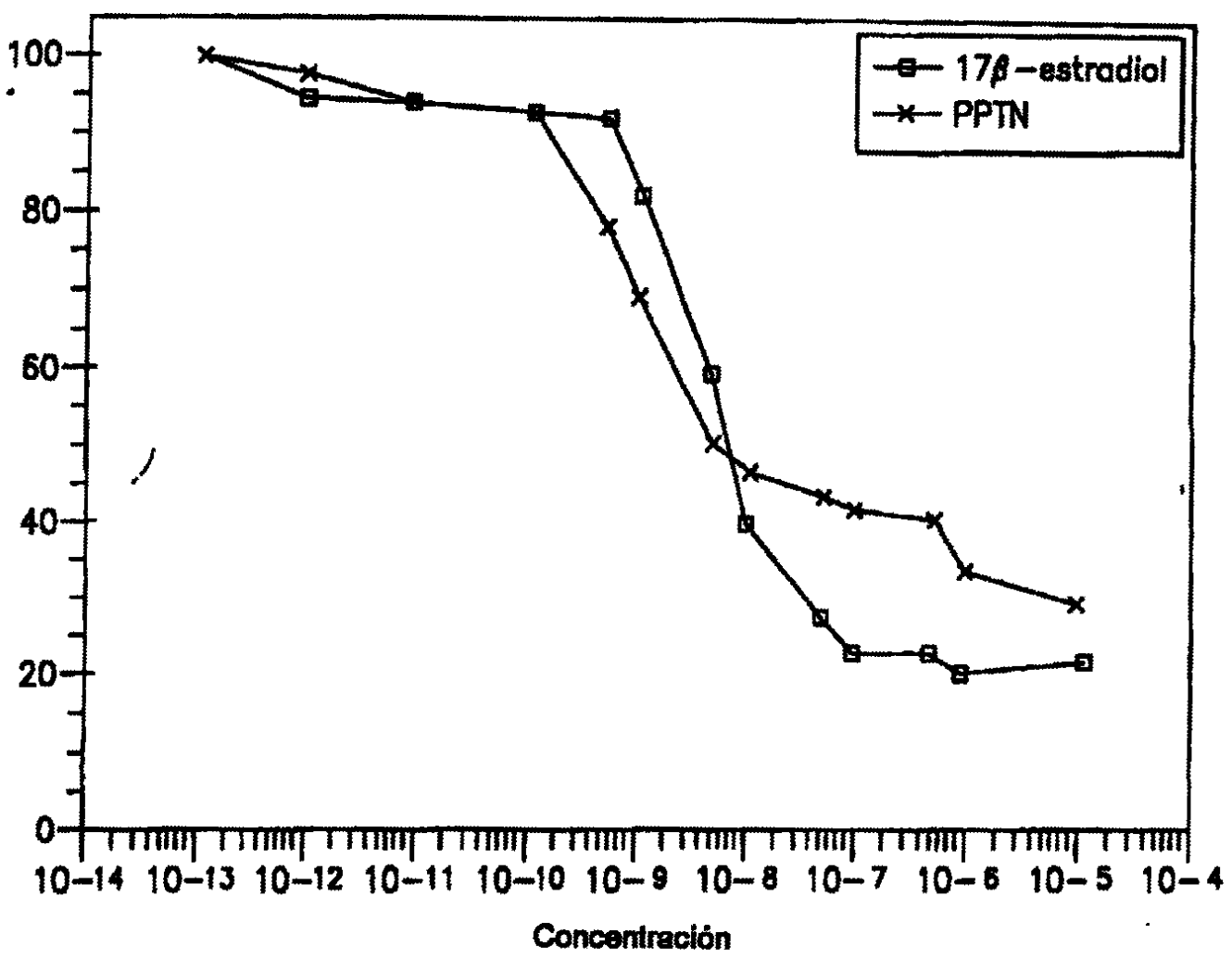
1418

133

RESUMEN

Esta invención se refiere a procedimientos, composiciones farmacéuticas y estuches útiles en la estimulación de la formación de hueso y/o prevención de la pérdida ósea y reducción del colesterol en sangre. Las composiciones están compuestas por un agonista/antagonista de estrógeno como primer componente activo y una estatina como segundo componente activo y un vehículo, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones y procedimientos de tratamiento son eficaces, reduciendo sustancialmente la propensión concomitante a efectos adversos asociada con la administración de estrógenos.

PACIFIC H. ON MORENO
 INC. 1 JAN
 1967 113
 2381D
 Tel: 3-1-1



134

Handwritten mark

PATRICIA KOCH MORENO
ING. y L. MAN
C. de la G. 113
Tel. 519 59 93 - MADRID

150

151

Doña PATRICIA KOCH MORENO, intérprete jurado de inglés y alemán, certifica que la adjunta es traducción fiel y completa al español del documento adjunto redactado en inglés.

En Madrid, a 23 NOV 2000

PATRICIA KOCH MORENO
ING. y L. MAN
C. de la G. 113
Tel. 519 59 93 - MADRID

[Handwritten signature]

151
751



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

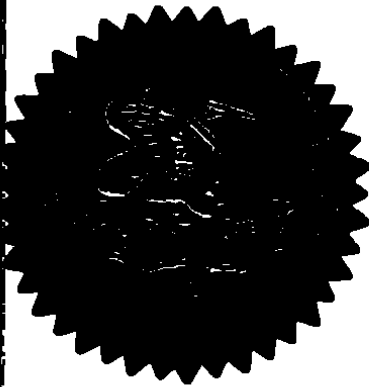
United States Patent and Trademark Office

September 19, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 60/188,923

FILING DATE: January 26, 2000



**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

W. Montgomery
W. MONTGOMERY
Certifying Officer

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

? A/PROV 52
7

Request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53 (b)(2).

Docket Number		PC10635	Type a plus sign (+) inside this box	+
INVENTOR(s)/APPLICANT(s)				
LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)	
Thompson	David	D.	Gales Ferry, CT	
Lee	Andrew	G.	Old Lyme, CT	
Day	Wesley	W.	Old Lyme, CT	
TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)				
COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING OSTEOPOROSIS AND LOWERING CHOLESTEROL				
CORRESPONDENCE ADDRESS				
Gregg C. Benson Pfizer Inc Patent Department, MS 4519 Eastern Point Road, Groton, CT 06340				
ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)				
☒ Specification		Number of Pages	44	☒ Claim(s)
				Number of Pages
				31
☒ Drawing(s)		Number of Sheets	1	☒ Other (specify)
				Abstract
				1 page
METHOD OF PAYMENT (check one)				
☐ A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees			PROVISIONAL FILING FEE	\$150.00
☒ The Commissioner is hereby authorized to charge all required filing fees to, and credit any overpayment to Deposit Account Number: 16-1445. Two copies of this page are enclosed.			AMOUNT(\$)	

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

☒ No.

☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are:

Respectfully submitted,

SIGNATURE

Steven W. Collier

DATE:

1-26-2000

TYPED or PRINTED NAME

Steven W. Collier

REGISTRATION NO

42,429

(if appropriate)

☐ Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY

Express Mail No. EJ248205145US

PROVISIONAL APP COVER SHEET, 12/99

No. 248205145US

153
7/5/1

5 **COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING OSTEOPOROSIS
AND LOWERING CHOLESTEROL**

FIELD OF THE INVENTION

 This invention relates to pharmaceutical compositions containing
combinations of estrogen agonists / antagonists and statins, and pharmaceutically
10 acceptable salts thereof, kits containing such combinations and methods of using
such combinations to prevent bone loss and/or promote bone formation and to
lower blood lipid levels. The compositions and methods are useful for treating
subjects suffering from osteoporosis, bone fracture or deficiency, primary or
secondary hyperparathyroidism, periodontal disease, metastatic bone disease,
15 osteolytic bone disease, or undergoing orthopedic or oral surgery and treating
cardiovascular disease, atherosclerosis and hyperlipidemia, or presenting with
symptoms of cardiac risk.

BACKGROUND OF THE INVENTION

20 Estrogen alters serum lipid concentrations, coagulation and fibrinolytic
systems, antioxidant systems, and the production of other vasoactive molecules,
such as nitric oxide and prostaglandins, all of which can influence the development
of vascular disease.

25 The effects of estrogen therapy on serum lipid concentrations may result
largely from estrogen-receptor-mediated effects on the hepatic expression of
apoprotein genes. Many studies, including one large, randomized, controlled trial
(The Writing Group for the PEPI Trial, JAMA 1995;273:199-208. [Erratum, JAMA
1995;274:1676.]) have documented that estrogen therapy in post-menopausal
30 women decreases serum total cholesterol and low density lipoprotein (LDL)
cholesterol concentrations, increases serum high-density lipoprotein (HDL)
cholesterol and triglyceride concentrations, and decreases serum Lp(a)
lipoprotein concentrations. Hepatic expression of the genes for several
coagulation and fibrinolytic proteins is also regulated by estrogen through
35 estrogen receptors.

501080222 12500

BA
X
11

Statins inhibit the enzyme HMG-CoA reductase that catalyzes the conversion of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) to mevalonate in an early and rate-limiting step in the cholesterol biosynthetic pathway. It is believed that this effect is responsible for statins being considered as potent lipid lowering agents. The bone-forming effect of statins may be due to their ability to increase bone formation rate possibly through the stimulation of growth factors such as bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) (Mundy, G., et al., Science, 1999;286:1946-1949).

Statins include such compounds as simvastatin, disclosed in U.S. 4,444,784; pravastatin, disclosed in U.S. 4,346,227; cerivastatin, disclosed in U.S. 5,502,199; mevastatin, disclosed in U.S. 3,983,140; velostatin, disclosed in U.S. 4,448,784 and U.S. 4,450,171; fluvastatin, disclosed in U.S. 4,739,073; compactin, disclosed in U.S. 4,804,770; lovastatin, disclosed in U.S. 4,231,938; dalvastatin, disclosed in European Patent Application Publication No. 738510 A2; fluindostatin, disclosed in European Patent Application Publication No. 363934 A1; atorvastatin, disclosed in U.S. Patent No. 4,681,893; atorvastatin calcium, disclosed in U.S. Patent No. 5,273,995; dihydrocompactin, disclosed in U.S. 4,450,171; ZD-4522, disclosed in U.S. Patent No. 5,280,440; bervastatin, disclosed in U.S. Patent No. 5,082,859; and NK-104, disclosed in U.S. Patent No. 5,102,888.

High levels of blood cholesterol and blood lipids are conditions involved in the onset of atherosclerosis. It is well known that inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMG-CoA reductase) are effective in lowering the level of blood plasma cholesterol, especially low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), in man (Brown and Goldstein, N Engl J Med, 1981;305:515-517). It has now been established that lowering LDL-C levels affords protection from coronary heart disease (see, e.g., The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), Lancet, 1994;344:1383-89; and Shepherd, J. et al., Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia, N Engl J Med, 1995;333:1301-07).

Coronary heart disease is a multifactorial disease in which the incidence and severity are affected by the lipid profile, the presence of diabetes and the sex of the

5010000220
1125000

155
15

subject. Incidence is also affected by smoking and left ventricular hypertrophy, which is secondary to hypertension. To meaningfully reduce the risk of coronary heart disease, it is important to manage the entire risk spectrum. For example, hypertension intervention trials have failed to demonstrate full normalization in cardiovascular mortality due to coronary heart disease. Treatment with cholesterol synthesis inhibitors in patients with and without coronary artery disease reduces the incidence of cardiovascular morbidity and the risk of mortality.

The incidence of cardiovascular disease differs significantly between men and women, in part because of differences in risk factors and hormones (Barrett-Connor E. Circulation 1997;95:252-64). The incidence of atherosclerotic diseases is low in premenopausal women, rises in post-menopausal women, and is reduced to premenopausal levels in post-menopausal women who receive estrogen therapy. (Barrett-Connor E., Circulation 1997;95:252-64; Stampfer M.J., et al., N Engl J Med 1991;325:756-62; Grady D., et al., Ann Intern Med 1992;117:1016-37) Until recently, the atheroprotective effects of estrogen were attributed principally to the hormone's effects on serum lipid concentrations. However, estrogen-induced alterations in serum lipids account for only approximately one third of the observed clinical benefits of estrogen (Grady D., et al., Ann Intern Med 1992;117:1016-37; Mendelsohn M.E., Karas R.H. Curr Opin Cardiol 1994;9:619-26; Bush T.L., et al., Circulation 1987;75:1102-8). The results, however, can be nonetheless significant. It is now also believed that the direct actions of estrogen on blood vessels contribute substantially to the cardiovascular protective effects of estrogen (Mendelsohn M.E., Curr Opin Cardiol 1994;9:619-26; Farhat M.Y. et al., FASEB J 1996;10:615-24).

The hormone estrogen has a profound effect in the vascular system of both men and women although its administration is associated with other effects that can be undesirable. Estrogen increases vasodilatation and inhibits the response of blood vessels to injury and the development of atherosclerosis. Estrogen-induced vasodilatation occurs 5 to 20 minutes after estrogen has been administered and is not dependent on changes in gene expression; this action of estrogen is sometimes referred to as "nongenomic." The estrogen-induced inhibition of the response to vascular injury and the preventive effect of estrogen against atherosclerosis occur over a period of hours or days after estrogen

treatment and are dependent on changes in gene expression in the vascular tissues; these actions are sometimes referred to as "genomic."

There are two estrogen receptors, estrogen receptor α and estrogen receptor β , both of which are members of the superfamily of steroid hormone receptors. (Walter P., et al., Proc Natl Acad Sci USA 1985;82:7889-93; Kuiper G.G.J.M., et al; Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:5925-30) Estrogen receptors α and β have considerable homology and, like all steroid hormone receptors, are transcription factors that alter gene expression when they are activated. (Walter P., et al. Proc Natl Acad Sci USA 1985;82:7889-93; Kuiper G.G.J.M., et al.; Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:5925-30; Shibata H., et al. Recent Prog Horm Res 1997;52:141-65; Evans R.M., Science 1988;240:889-95; Brown M., Hematol Oncol Clin North Am 1994;8:101-12). Blood vessels are complex structures, with walls containing smooth-muscle cells and an endothelial cell lining. Vascular endothelial and smooth muscle cells bind estrogen with high affinity (Mendelsohn M.E., et al., Curr Opin Cardiol 1994;9:619-26; Farhat M.Y., et al., FASEB J 1996;10:615-24) and estrogen receptor α has been identified in both types of vascular cells in women and men, (Karas R.H., et al., Circulation 1994;89:1943-50; Losordo D.W., et al., Circulation 1994;89:1501-10; Venkov C.D., et al., Circulation 1996;94:727-33; Kim-Schulze S., et al., Circulation 1996;94:1402-7; Caullin-Glaser T., et al., J Clin Invest 1996;98:36-42) as well as in myocardial cells (Grohe C., et al., FEBS Lett 1997;416:107-12).

Estrogen receptor α activates specific target genes in vascular smooth-muscle and endothelial cells (Karas R.H., et al., Circulation 1994;89:1943-50, Venkov C.D., et al., Circulation 1996;94:727-33; Kim-Schulze S., et al., Circulation 1996;94:1402-7; Caullin-Glaser T., et al., J Clin Invest 1996;98:36-42; Koike H., et al., J Vasc Surg 1996;23:477-82). Estrogen receptor β is structurally and functionally distinct from estrogen receptor α . Functional estrogen receptor β is also present in myocardial cells, in which it regulates the expression of nitric oxide synthases.

Bone is a tissue that is subject to turnover. The osteoblasts that produce new bone and the osteoclasts that destroy bone balance bone homeostasis. The

157
151

activities of these cells are regulated by a large number of cytokines and growth factors, many of which have now been identified and cloned. Mundy has described the current knowledge related to these factors (Mundy, G. R., Clin Orthop 1996;324:24-28; Mundy, G. R., J Bone Miner Res 1993;8:S505-10).

5

Growth factors that stimulate bone formation have been identified. Among these latter factors are transforming growth factor, the heparin-binding growth factors (acidic and basic fibroblast growth factor), the insulin-like growth factors (insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor II), and a recently described family of proteins called bone morphogenetic proteins (BMPs). All of these growth factors have effects on other types of cells, as well as on bone cells. The BMPs are novel factors in the extended transforming growth factor β superfamily. The BMPs were identified by Wozney J., et al. Science 1988;242:1528-34, following earlier descriptions characterizing the biological activity in extracts of demineralized bone (Urist M., Science 1965;150: 893-99). Recombinant BMP2 and BMP4 can induce new bone formation when they are injected locally into the subcutaneous tissues of rats (Wozney J., Molec Reprod Dev 1992;32:160-67). These factors are expressed by normal osteoblasts as they differentiate, and have been shown to stimulate osteoblast differentiation and bone nodule formation in vitro as well as bone formation in vivo (Harris S., et al. J Bone Miner Res 1994;9:855-63).

As osteoblasts differentiate from precursors to mature bone-forming cells, they express and secrete a number of enzymes and structural proteins of the bone matrix, including Type-1 collagen, osteocalcin, osteopontin and alkaline phosphatase (Stein G., et al. Curr Opin Cell Biol 1990;2:1018-27; Harris S., et al. (1994), supra). They also synthesize a number of growth regulatory peptides, which are stored in the bone matrix, and are presumably responsible for normal bone formation. These growth regulatory peptides include the BMPs (Harris S., et al. (1994), supra). In studies of primary cultures of fetal rat calvarial osteoblasts, BMPs 1, 2, 3, 4, and 6 are expressed by cultured cells prior to the formation of mineralized bone nodules (Harris S., et al. (1994), supra). Like alkaline phosphatase, osteocalcin and osteopontin, the BMPs are expressed by cultured osteoblasts as they proliferate and differentiate.

35

158
X

In premenopausal women, 17β -estradiol produced by the ovaries is the chief circulating estrogen. Serum estradiol concentrations are low in preadolescent girls and increase at menarche. In women, they range from about 100 pg per milliliter (367 pmol per liter) in the follicular phase to about 600 pg per milliliter (2200 pmol per liter) at the time of ovulation. They may rise to nearly 20,000 pg per milliliter (70,000 pmol per liter) during pregnancy. After menopause, serum estradiol concentrations fall to values similar to or lower than those in men of similar age (5 to 20 pg per milliliter [18 to 74 pmol per liter]) (Yen, S.S.C. and Jaffe, R.B. eds. Reproductive Endocrinology, Physiology, Pathophysiology and Clinical Management, 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1991).

Breast cancer is a hormone-dependent disease. Women without functioning ovaries who never receive estrogen replacement do not develop breast cancer. The female-to-male ratio for the disease is about 150 to 1. A host of findings indicate that hormones play a critical role as promoters of the disease. For most epithelial malignancies, a log-log plot of incidence versus age shows a straight-line increase with every year of life. A similar plot for breast cancer shows the same straight-line increase, but with a decrease in slope beginning at the age of menopause. The three dates in a woman's life that have a major impact on breast cancer incidence are age of menarche, age at first full-term pregnancy, and age of menopause. Women who experience menarche at age 16 have only 50 to 60 percent of the lifetime breast cancer risk of women who experience menarche at age 12. Similarly, menopause occurring 10 years before the median age (52 years), whether natural or surgically induced, reduces lifetime breast cancer risk by about 35 percent. Compared with nulliparous women, women who have a first full-term pregnancy by age 18 have 30 to 40 percent the risk of breast cancer. Thus, length of menstrual life—particularly the fraction occurring before the first full-term pregnancy—is a substantial component of the total risk of breast cancer. This factor can account for 70 to 80 percent of the variation in breast cancer frequency in different countries.

International variation has provided some of the most important clues on hormonal carcinogenesis. A woman living to age 80 in North America has 1

chance in 9 of developing invasive breast cancer. Asian women have one-fifth to one-tenth the risk of breast cancer of women in North America or Western Europe. Asian women have substantially lower concentrations of estrogens and progesterone. These differences cannot be explained on a genetic basis, because Asian women living in a Western environment have a risk identical to that of their Western counterparts. These women also differ markedly in height and weight from Asian women in Asia; height and weight are critical regulators of age of menarche and have substantial effects on plasma concentrations of estrogens. (Lippman, M.E., *Breast Cancer*, Chapter 91, in Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th ed., 1998). Thus despite the beneficial effects which estrogens play in maintaining health, the administration of estrogens may also cause adverse effects on a subject's health such as an increased risk of breast cancer breast cancer.

Menopause occurs naturally at an average age of 50 to 51 years in the USA. As ovaries age, response to pituitary gonadotropins (follicle-stimulating hormone [FSH] and luteinizing hormone [LH]) decreases, initially resulting in shorter follicular phases (thus, shorter menstrual cycles), fewer ovulations, decreased progesterone production, and more irregularity in cycles. Eventually, the follicle fails to respond and does not produce estrogen. The transitional phase, during which a woman passes out of the reproductive stage, begins before menopause. It is termed the climacteric or perimenopause, although many persons refer to it as menopause.

Premature menopause refers to ovarian failure of unknown cause that occurs before age 40. It may be associated with smoking, living at high altitude, or poor nutritional status. Artificial menopause may result from oophorectomy, chemotherapy, radiation of the pelvis, or any process that impairs ovarian blood supply.

The compositions and methods of the present invention act to promote bone formation, lower blood cholesterol and treat hyperlipidemia. These effects are accomplished by the compositions and methods of the invention with a substantial reduction of the concomitant liability of adverse effects associated with

The combined overall effect of combined treatment with estrogen agonists / antagonists and statins is a beneficial one and is substantially free of the adverse effects attributed to estrogen administration.

Figure 1 is a log-linear competition binding plot of PPTN and 17 β -estradiol to human estrogen receptor. The X-axis represents percentage of radiolabeled estrogen bound to receptor. The Y-axis represents concentration of added ligand. Values are mean $\pm$ SEM.

15 This invention relates to pharmaceutical compositions useful for promoting bone formation and/or preventing bone loss and lowering blood cholesterol. The compositions are comprised of an estrogen agonist / antagonist and a statin and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent. The compositions exert an effect which is additive or greater than the sum of the individual effects of the
20 estrogen agonists / antagonists and statins when administered separately.

A third aspect of the invention is that the compositions for and methods of promoting bone formation and/or preventing bone loss and lowering blood cholesterol while substantially reducing the concomitant liability of adverse effects associated with estrogen administration.

As a fourth aspect, the present invention provides for kits for use by a consumer to promote bone formation and/or prevent bone loss and lower blood

20
 21
 22
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29
 30
 31
 32
 33
 34
 35
 36
 37
 38
 39
 40
 41
 42
 43
 44
 45
 46
 47
 48
 49
 50
 51
 52
 53
 54
 55
 56
 57
 58
 59
 60
 61
 62
 63
 64
 65
 66
 67
 68
 69
 70
 71
 72
 73
 74
 75
 76
 77
 78
 79
 80
 81
 82
 83
 84
 85
 86
 87
 88
 89
 90
 91
 92
 93
 94
 95
 96
 97
 98
 99
 100
 101
 102
 103
 104
 105
 106
 107
 108
 109
 110
 111
 112
 113
 114
 115
 116
 117
 118
 119
 120
 121
 122
 123
 124
 125
 126
 127
 128
 129
 130
 131
 132
 133
 134
 135
 136
 137
 138
 139
 140
 141
 142
 143
 144
 145
 146
 147
 148
 149
 150
 151
 152
 153
 154
 155
 156
 157
 158
 159
 160
 161
 162
 163
 164
 165
 166
 167
 168
 169
 170
 171
 172
 173
 174
 175
 176
 177
 178
 179
 180
 181
 182
 183
 184
 185
 186
 187
 188
 189
 190
 191
 192
 193
 194
 195
 196
 197
 198
 199
 200
 201
 202
 203
 204
 205
 206
 207
 208
 209
 210
 211
 212
 213
 214
 215
 216
 217
 218
 219
 220
 221
 222
 223
 224
 225
 226
 227
 228
 229
 230
 231
 232
 233
 234
 235
 236
 237
 238
 239
 240
 241
 242
 243
 244
 245
 246
 247
 248
 249
 250
 251
 252
 253
 254
 255
 256
 257
 258
 259
 260
 261
 262
 263
 264
 265
 266
 267
 268
 269
 270
 271
 272
 273
 274
 275
 276
 277
 278
 279
 280
 281
 282
 283
 284
 285
 286
 287
 288
 289
 290
 291
 292
 293
 294
 295
 296
 297
 298
 299
 300
 301
 302
 303
 304
 305
 306
 307
 308
 309
 310
 311
 312
 313
 314
 315
 316
 317
 318
 319
 320
 321
 322
 323
 324
 325
 326
 327
 328
 329
 330
 331
 332
 333
 334
 335
 336
 337
 338
 339
 340
 341
 342
 343
 344
 345
 346
 347
 348
 349
 350
 351
 352
 353
 354
 355
 356
 357
 358
 359
 360
 361
 362
 363
 364
 365
 366
 367
 368
 369
 370
 371
 372
 373
 374
 375
 376
 377
 378
 379
 380
 381
 382
 383
 384
 385
 386
 387
 388
 389
 390
 391
 392
 393
 394
 395
 396
 397
 398
 399
 400
 401
 402
 403
 404
 405
 406
 407
 408
 409
 410
 411
 412
 413
 414
 415
 416
 417
 418
 419
 420
 421
 422
 423
 424
 425
 426
 427
 428
 429
 430
 431
 432
 433
 434
 435
 436
 437
 438
 439
 440
 441
 442
 443
 444
 445
 446
 447
 448
 449
 450
 451
 452
 453
 454
 455
 456
 457
 458
 459
 460
 461
 462
 463
 464
 465
 466
 467
 468
 469
 470
 471
 472
 473
 474
 475
 476
 477
 478
 479
 480
 481
 482
 483
 484
 485
 486
 487
 488
 489
 490
 491
 492
 493
 494
 495
 496
 497
 498
 499
 500
 501
 502
 503
 504
 505
 506
 507
 508
 509
 510
 511
 512
 513
 514
 515
 516
 517
 518
 519
 520
 521
 522
 523
 524
 525
 526
 527
 528
 529
 530
 531
 532
 533
 534
 535
 536
 537
 538
 539
 540
 541

161
162

cholesterol. The kits comprise: a) a pharmaceutical composition comprising an estrogen agonist / antagonist and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent; b) a pharmaceutical composition comprising a statin and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent; and c) instructions describing a method of using the pharmaceutical compositions for promoting bone formation and/or preventing bone loss and lowering blood cholesterol or another specific condition related to these effects. The instructions may also indicate that the kit is for promoting bone formation and/or preventing bone loss and lowering blood cholesterol or another specific condition related to these effects while substantially reducing the concomitant liability of adverse effects associated with estrogen administration. The estrogen agonist / antagonist and the statin contained in the kit may be optionally combined in the same pharmaceutical composition.

As a fifth aspect, the present invention provides for the use of estrogen agonists / antagonists of the present invention and statins for the manufacture of a medicament to promote bone formation and/or prevent bone loss and/or lower blood cholesterol. These indications are also treated by the medicament while substantially reducing the concomitant liability of adverse effects associated with estrogen administration.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention relates to compositions and methods for promoting bone formation and/or preventing bone loss and lowering blood cholesterol and treating hyperlipidemia. Unless otherwise specified, the following terms have the meanings as defined below:

As used herein, "limit" and "treat" are interchangeable terms as are "limiting" and "treating" and, as used herein, include preventative (e.g., prophylactic) and palliative treatment or the act of providing preventative or palliative treatment. The terms include a postponement of development of bone deficit symptoms and/or a reduction in the severity of such symptoms that will or are expected to develop. The terms further include ameliorating existing bone or cartilage deficit symptoms, preventing additional symptoms, ameliorating or preventing the underlying metabolic causes of symptoms, preventing or reversing bone resorption and/or

162
#41

encouraging bone growth. Thus, the terms denote that a beneficial result has been conferred on a vertebrate subject with a cartilage, bone or skeletal deficit, or with the potential to develop such deficit. By "bone deficit" is meant an imbalance in the ratio of bone formation to bone resorption, such that, if unmodified, the subject will exhibit less bone than desirable, or the subject's bones will be less intact and coherent than desired. Bone deficit may also result from fracture, from surgical intervention or from dental or periodontal disease. By "cartilage defect" is meant damaged cartilage, less cartilage than desired, or cartilage that is less intact and coherent than desired. The terms further include the lowering of existing blood cholesterol levels and the prevention of the elevation of blood cholesterol levels and the symptoms and conditions caused or related to the blood cholesterol levels such as atherosclerosis and hyperlipidemia, or increased cardiac risk.

Representative uses of the compositions and methods of the present invention include: repair of bone defects and deficiencies, such as those occurring in closed, open and nonunion fractures; prophylactic use in closed and open fracture reduction; promotion of bone healing in plastic surgery; stimulation of bone ingrowth into non-cemented prosthetic joints and dental implants; elevation of peak bone mass in perimenopausal women, treatment of growth deficiencies; treatment of periodontal disease and defects, and other tooth repair processes; increase in bone formation during distraction osteogenesis; and treatment of other skeletal disorders, such as age-related osteoporosis in females or males, postmenopausal osteoporosis, glucocorticoid-induced osteoporosis or disuse osteoporosis and arthritis, or any condition that benefits from stimulation of bone formation. The compositions and methods of the present invention can also be useful in repair of congenital, trauma-induced or surgical resection of bone (for instance, for cancer treatment), and in cosmetic surgery. Further, the compositions and methods of the present invention can be used for treating cartilage defects or disorders, and are useful in wound healing or tissue repair.

Bone or cartilage deficit or defect can be treated in vertebrate subjects by administering the compositions of the invention. The compositions of the invention may be administered systemically or locally. For systemic use, the compounds herein are formulated for parenteral (e.g., intravenous, subcutaneous, intramuscular, intraperitoneal, intranasal or transdermal) or enteral (e.g., oral or

163

rectal) delivery according to conventional methods. Intravenous administration can be by a series of injections or by continuous infusion over an extended period. Administration by injection or other routes of discretely spaced administration can be performed at intervals ranging from weekly to once to three times daily.

5 Alternatively, the compositions disclosed herein may be administered in a cyclical manner (administration of disclosed compound, followed by no administration, followed by administration of disclosed compositions, and the like). Treatment will continue until the desired outcome is achieved.

10 A "subject" is an animal including a human that is treatable with the compositions, methods and kits of the present invention. The term "subject" or "subjects" is intended to refer to both the male and female gender unless one gender is specifically indicated.

15 "Adverse effects associated with estrogen" include breast tenderness, bloating, headache, increased blood clotting and menstrual bleeding in women. Unopposed estrogen therapy increases the risk of endometrial carcinoma. Women on long-term estrogen therapy may have an increased risk that is not reversed by concurrent progestin (N Engl J Med 1995;332:1689). In men, the
20 adverse effects of estrogen include increased blood clotting, gynecomastia, feminization and decreased libido.

The term "post-menopausal women" is defined to include not only women of advanced age who have passed through menopause, but also women who
25 have been hysterectomized or for some other reason have suppressed estrogen production, such as those who have undergone long-term administration of corticosteroids, suffer from Cushing's syndrome or have gonadal dysgenesis.

30 "Breast cancer" is defined as a malignant proliferation of epithelial cells lining the ducts or lobules of the breast.

"Co-administration" of a combination of an estrogen agonist / antagonist and a statin means that these components can be administered together as a composition or as part of the same, unitary dosage form. "Co-administration" also
35 includes administering an estrogen agonist / antagonist and a statin separately

COPIES
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50

5

20

35

5

10



30

B, D and E are independently selected from CH and N;

35

Independantly selected from R^4 :

Independently selected from R^4 :

Independently selected from R^4 :



40

selected from the group consisting of -O-, -NR²- and -S(O)_n- optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R⁴; or

166

(g) a bicyclic ring system consisting of a five or six membered heterocyclic ring fused to a phenyl ring, said heterocyclic ring containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NR²- and -S(O)_n-, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R⁴;

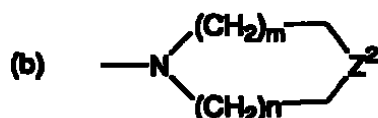
5 Z¹ is

- (a) -(CH₂)_pW(CH₂)_q;
- (b) -O(CH₂)_pCR⁶R⁸-;
- (c) -O(CH₂)_pW(CH₂)_q;
- (d) -OCHR²CHR³-; or
- 10 (e) -SCHR²CHR³-;

G is

- (a) -NR⁷R⁸;

15



wherein n is 0, 1 or 2; m is 1, 2 or 3; Z² is -NH-, -O-, -S-, or -CH₂;

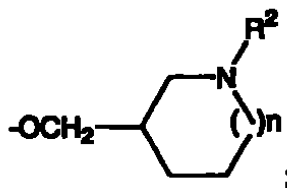
optionally fused on adjacent carbon atoms with one or two phenyl rings and, optionally independently substituted on carbon with one to three substituents and, optionally, independently on nitrogen with a chemically suitable substituent selected from R⁴; or

20

(c) a bicyclic amine containing five to twelve carbon atoms, either bridged or fused and optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R⁴; or

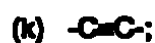
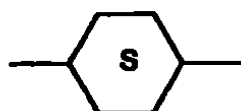
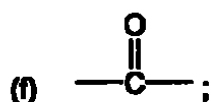
25

Z¹ and G in combination may be
W is



30

- (a) -CH₂-;
- (b) -CH=CH-;
- (c) -O-;
- (d) -NR²-;
- (e) -S(O)_n-;

167 ~~F.D.~~

R is hydrogen or C₁-C₆ alkyl;

R² and R³ are independently

(a) hydrogen; or

(b) C₁-C₄ alkyl;

R⁴ is

(a) hydrogen;

(b) halogen;

(c) C₁-C₆ alkyl;

(d) C₁-C₄ alkoxy;

(e) C₁-C₄ acyloxy;

(f) C₁-C₄ alkylthio;

(g) C₁-C₄ alkylsulfinyl;

(h) C₁-C₄ alkylsulfonyl;

(i) hydroxy (C₁-C₄)alkyl;

(j) aryl (C₁-C₄)alkyl;

(k) $\text{---CO}_2\text{H}$;

(l) ---CN ;

(m) ---CONHOR ;

(n) $\text{---SO}_2\text{NHR}$;

(o) ---NH_2 ;

(p) C₁-C₄ alkylamino;

(q) C₁-C₄ dialkylamino;

(r) $\text{---NHSO}_2\text{R}$;

(s) ---NO_2 ;

(t) ---aryl ; or

168 ~~111~~

(u) -OH;

R^5 and R^6 are independently C_1 - C_8 alkyl or together form a C_2 - C_{10} carbocyclic ring;

R^7 and R^8 are independently

5

(a) phenyl;

(b) a C_3 - C_{10} carbocyclic ring, saturated or unsaturated;

(c) a C_3 - C_{10} heterocyclic ring containing up to two heteroatoms, selected from -O-, -N- and -S-;

(d) H;

10

(e) C_1 - C_8 alkyl; or(f) form a 3 to 8 membered nitrogen containing ring with R^5 or R^6 ;

R^7 and R^8 in either linear or ring form may optionally be substituted with up to three substituents independently selected from C_1 - C_8 alkyl, halogen, alkoxy, hydroxy and carboxy;

15

a ring formed by R^7 and R^8 may be optionally fused to a phenyl ring;

e is 0, 1 or 2;

m is 1, 2 or 3;

n is 0, 1 or 2;

p is 0, 1, 2 or 3;

20

q is 0, 1, 2 or 3;

and optical and geometric isomers thereof; and nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts and prodrugs thereof.

25

By halo is meant chloro, bromo, iodo, or fluoro or by halogen is meant chlorine, bromine, iodine or fluorine.

By alkyl is meant straight chain or branched chain saturated hydrocarbon.

— Exemplary of such alkyl groups (assuming the designated length encompasses the particular example) are methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, tertiary butyl, pentyl, isopentyl, hexyl and isohexyl.

30

By alkoxy is meant straight chain or branched chain saturated alkyl bonded through an oxy. Exemplary of such alkoxy groups (assuming the designated length encompasses the particular example) are methoxy, ethoxy,

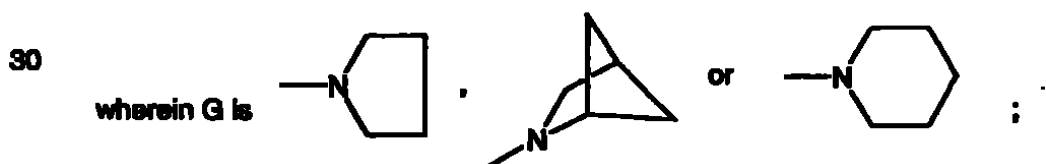
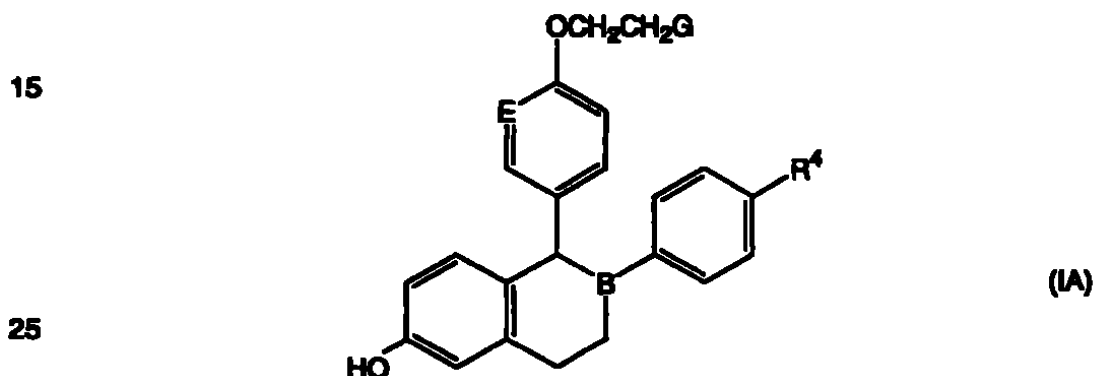
35

169
7/1

propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tertiary butoxy, pentoxy, isopentoxy, hexoxy and isohexoxy.

The parenthetical negative or positive sign used herein in the nomenclature denotes the direction plane polarized light is rotated by the particular stereoisomer.

Additional preferred compounds of the invention also disclosed in U.S. Patent No. 5,552,412 are of the formula (IA):



R^4 is H, OH, F, or Cl; and B and E are independently selected from CH and N.

Especially preferred compounds of the invention for the compositions and methods are:

— cis-6-(4-fluoro-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol;

40 (-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol;

cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol;

170
171

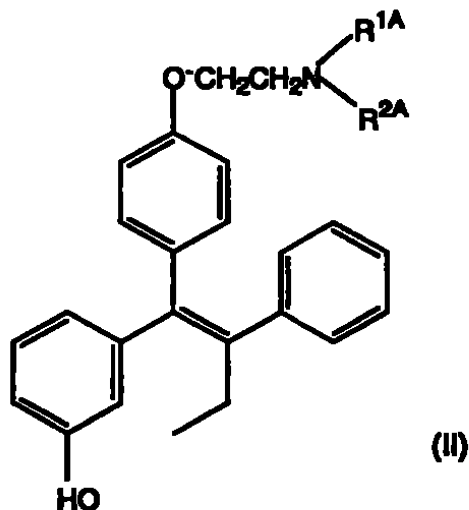
cis-1-[6'-pyrrolidinoethoxy-3'-pyridyl]-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene;

1-(4'-pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-(4"-fluorophenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

5 **cis-6-(4-hydroxyphenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol; and**

1-(4'-pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline and pharmaceutically acceptable salts thereof. An especially preferred salt of (-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol is the tartrate salt.

Other preferred estrogen agonists / antagonists are disclosed in U.S. Patent 5,047,431. The structure of these compounds is given by formula (II) below:



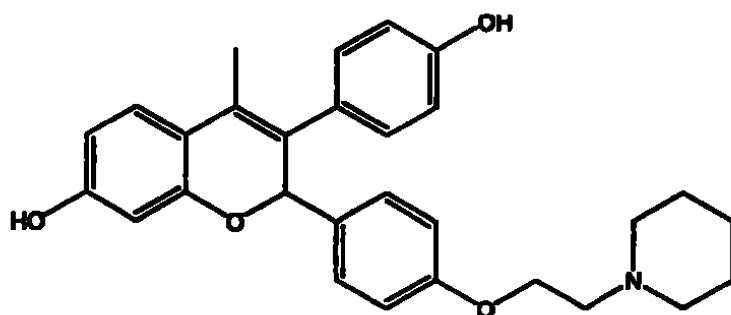
— wherein

20 **R^{1A} and R^{2A} may be the same or different provided that, when R^{1A} and R^{2A} are the same, each is a methyl or ethyl group, and, when R^{1A} and R^{2A} are different, one of them is a methyl or ethyl group and the other is hydrogen or a benzyl group; and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof.**

171 172

Additional preferred estrogen agonists / antagonists are tamoxifen: (ethanamine, 2-[4-(1,2-diphenyl-1-butenyl)phenoxy]-N,N-dimethyl, (Z)-2-, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate(1:1)) and other compounds as disclosed in U.S. Patent 4,536,516; 4-hydroxy tamoxifen (i.e., tamoxifen wherein the 2-phenyl moiety has a hydroxy group at the 4 position) and other compounds as disclosed in U.S. Patent 4,623,660; raloxifene: (methanone, [8-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]thien-3-yl][4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenyl]-, hydrochloride) and other compounds as disclosed in U.S. Patents 4,418,068, 5,383,763, 5,457,117, 5,478,847 and 5,641,790; toremifene: (ethanamine, 2-[4-(4-chloro-1,2-diphenyl-1-butenyl)phenoxy]-N,N-dimethyl-, (Z)-, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate (1:1) and other compounds as disclosed in U.S. Patents 4,698,949 and 4,996,225; cantochroman: 1-[2-[4-(methoxy-2,2, dimethyl-3-phenyl-chroman-4-yl)-phenoxy]-ethyl]-pyrrolidine and other compounds as disclosed in U.S. Patent 3,822,287; idoxifene: pyrrolidine, 1-[-[4-[1-(4-iodophenyl)-2-phenyl-1-butenyl]phenoxy]ethyl] and other compounds as disclosed in U.S. Patent 4,839,155; 6-(4-hydroxy-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-naphthalen-2-ol and other compounds as disclosed in U.S. Patent 5,484,795; and 4-[2-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-ethoxy]-phenyl]-[6-hydroxy-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzo[b]thiophen-3-yl]-methanone and other compounds as disclosed in published International application WO 95/10513.

Further preferred estrogen agonists / antagonists include EM-852 (as shown in formula (III)) and EM-800 (as shown in formula (IV)). The synthesis of EM-852 and EM-800 and the activity of various enantiomers is described in Gauthier et al., J. Med. Chem., 1997;40:2117-2122.



(III)



16



20
 21
 22
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29
 30
 31
 32
 33
 34
 35
 36
 37
 38
 39
 40
 41
 42
 43
 44
 45
 46
 47
 48
 49
 50
 51
 52
 53
 54
 55
 56
 57
 58
 59
 60
 61
 62
 63
 64
 65
 66
 67
 68
 69
 70
 71
 72
 73
 74
 75
 76
 77
 78
 79
 80
 81
 82
 83
 84
 85
 86
 87
 88
 89
 90
 91
 92
 93
 94
 95
 96
 97
 98
 99
 100
 101
 102
 103
 104
 105
 106
 107
 108
 109
 110
 111
 112
 113
 114
 115
 116
 117
 118
 119
 120
 121
 122
 123
 124
 125
 126
 127
 128
 129
 130
 131
 132
 133
 134
 135
 136
 137
 138
 139
 140
 141
 142
 143
 144
 145
 146
 147
 148
 149
 150
 151
 152
 153
 154
 155
 156
 157
 158
 159
 160
 161
 162
 163
 164
 165
 166
 167
 168
 169
 170
 171
 172
 173
 174
 175
 176
 177
 178
 179
 180
 181
 182
 183
 184
 185
 186
 187
 188
 189
 190
 191
 192
 193
 194
 195
 196
 197
 198
 199
 200
 201
 202
 203
 204
 205
 206
 207
 208
 209
 210
 211
 212
 213
 214
 215
 216
 217
 218
 219
 220
 221
 222
 223
 224
 225
 226
 227
 228
 229
 230
 231
 232
 233
 234
 235
 236
 237
 238
 239
 240
 241
 242
 243
 244
 245
 246
 247
 248
 249
 250
 251
 252
 253
 254
 255
 256
 257
 258
 259
 260
 261
 262
 263
 264
 265
 266
 267
 268
 269
 270
 271
 272
 273
 274
 275
 276
 277
 278
 279
 280
 281
 282
 283
 284
 285
 286
 287
 288
 289
 290
 291
 292
 293
 294
 295
 296
 297
 298
 299
 300
 301
 302
 303
 304
 305
 306
 307
 308
 309
 310
 311
 312
 313
 314
 315
 316
 317
 318
 319
 320
 321
 322
 323
 324
 325
 326
 327
 328
 329
 330
 331
 332
 333
 334
 335
 336
 337
 338
 339
 340
 341
 342
 343
 344
 345
 346
 347
 348
 349
 350
 351
 352
 353
 354
 355
 356
 357
 358
 359
 360
 361
 362
 363
 364
 365
 366
 367
 368
 369
 370
 371
 372
 373
 374
 375
 376
 377
 378
 379
 380
 381
 382
 383
 384
 385
 386
 387
 388
 389
 390
 391
 392
 393
 394
 395
 396
 397
 398
 399
 400
 401
 402
 403
 404
 405
 406
 407
 408
 409
 410
 411
 412
 413
 414
 415
 416
 417
 418
 419
 420
 421
 422
 423
 424
 425
 426
 427
 428
 429
 430
 431
 432
 433
 434
 435
 436
 437
 438
 439
 440
 441
 442
 443
 444
 445
 446
 447
 448
 449
 450
 451
 452
 453
 454
 455
 456
 457
 458
 459
 460
 461
 462
 463
 464
 465
 466
 467
 468
 469
 470
 471
 472
 473
 474
 475
 476
 477
 478
 479
 480
 481
 482
 483
 484
 485
 486
 487
 488
 489
 490
 491
 492
 493
 494
 495
 496
 497
 498
 499
 500
 501
 502
 503
 504
 505
 506
 507
 508
 509
 510
 511
 512
 513
 514
 515
 516
 517
 518
 519
 520
 521
 522
 523
 524
 525
 526
 527
 528
 529
 530
 531
 532
 533
 534
 535
 536
 537
 538
 539
 540
 541

173
174

wherein:

R_{1B} is selected from H, OH or the C_1-C_{12} esters (straight chain or branched) or C_1-C_{12} (straight chain or branched or cyclic) alkyl ethers thereof, or halogens; or C_1-C_4 halogenated ethers including trifluoromethyl ether and trichloromethyl ether.

R_{2B} , R_{3B} , R_{4B} , R_{5B} , and R_{6B} are independently selected from H, OH or the C_1-C_{12} esters (straight chain or branched) or C_1-C_{12} alkyl ethers (straight chain or branched or cyclic) thereof, halogens, or C_1-C_4 halogenated ethers including trifluoromethyl ether and trichloromethyl ether, cyano, C_1-C_6 alkyl (straight chain or branched), or trifluoromethyl, with the proviso that, when R_{1B} is H, R_{2B} is not OH.

X_A is selected from H, C_1-C_6 alkyl, cyano, nitro, trifluoromethyl, and halogen;

s is 2 or 3;

Y_A is selected from:

a) the moiety:



wherein R_{7B} and R_{8B} are independently selected from the group of H, C_1-C_6 alkyl, or phenyl optionally substituted by CN, C_1-C_6 alkyl (straight chain or branched), C_1-C_6 alkoxy (straight chain or branched), halogen, -OH, -CF₃, or -OCF₃;

b) a five-membered saturated, unsaturated or partially unsaturated heterocycle containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NH-, -N(C_1-C_4 alkyl)-, -N=, and -S(O)_u, wherein u is an integer of from 0-2, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyl, halo, C_1-C_4 alkyl, trihalomethyl, C_1-C_4 alkoxy, trihalomethoxy, C_1-C_4 acyloxy, C_1-C_4 alkylthio, C_1-C_4 alkylsulfinyl, C_1-C_4 alkylsulfonyl, hydroxy (C_1-C_4)alkyl, -CO₂H-, -CN-, -CONHR_{1B}-, -NH₂-, C_1-C_4

CO
CO
F-A
CO
CO
CJ
PU
LJ
"
[REDACTED]
PU
CN
CO
CO

5
10

15

20

25
-
30

125
12/1

The more preferred compounds of this invention are those having the general structures V or VI, above, wherein:

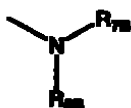
5 R_{1B} is selected from H, OH or the C_1 - C_{12} esters or alkyl ethers thereof, and halogen;

10 R_{2B} , R_{3B} , R_{4B} , R_{5B} , and R_{6B} are independently selected from H, OH or the C_1 - C_{12} esters or alkyl ethers thereof, halogen, cyano, C_1 - C_6 alkyl, or trihalomethyl, preferably trifluoromethyl, with the proviso that, when R_{1B} is H, R_{2B} is not OH;

15 X_A is selected from H, C_1 - C_6 alkyl, cyano, nitro, trifluoromethyl, and halogen;

Y_A is the moiety:

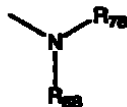
15



20 R_{7B} and R_{8B} are selected independently from H, C_1 - C_6 alkyl, or combined by $-(CH_2)_w$, wherein w is an integer of from 2 to 6, so as to form a ring, the ring being optionally substituted by up to three substituents selected from the group of hydrogen, hydroxyl, halo, C_1 - C_4 alkyl, trihalomethyl, C_1 - C_4 alkoxy, trihalomethoxy, C_1 - C_4 alkylthio, C_1 - C_4 alkylsulfinyl, C_1 - C_4 alkylsulfonyl, hydroxy (C_1 - C_4)alkyl, -
25 CO_2H , -CN, -CONH(C_1 - C_4), -NH₂, C_1 - C_4 alkylamino, C_1 - C_4 dialkylamino, -NHSO₂(C_1 - C_4), -HCO(C_1 - C_4), and -NO₂; and optical or geometric isomers thereof; and nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts, and prodrugs thereof.

30 The rings formed by a concatenated R_{7B} and R_{8B} , mentioned above, may include, but are not limited to, aziridine, azetidine, pyrrolidine, piperidine, hexamethylenamine or heptamethylenamine rings.

35 The most preferred compounds of structural formulas V or VI, above, are those wherein R_{1B} is OH; R_{2B} - R_{6B} are as defined above; X_A is selected from the group of Cl, NO₂, CN, CF₃, or CH₃; and Y_A is the moiety

176
7/1

5 and R_{7B} and R_{8B} are concatenated together as $-(CH_2)_t$, wherein t is an integer of from 4 to 6, to form a ring optionally substituted by up to three substituents selected from the group of hydrogen, hydroxyl, halo, C_1 - C_4 alkyl, trihalomethyl, C_1 - C_4 alkoxy, trihalomethoxy, C_1 - C_4 alkylthio, C_1 - C_4 alkylsulfinyl, C_1 - C_4 alkylsulfonyl, hydroxy (C_1 - C_4)alkyl, $-CO_2H$, $-CN$, $-CONH(C_1-C_4)alkyl$, $-NH_2$, C_1 - C_4 alkylamino, 10 $di(C_1-C_4)alkylamino$, $-NHSO_2(C_1-C_4)alkyl$, $-NHCO(C_1-C_4)alkyl$, and $-NO_2$; and optical or geometric isomers thereof; and nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts, and prodrugs thereof.

15 The pharmaceutically acceptable acid addition salts of the estrogen agonists / antagonists of this invention may be formed of the compound itself, or of any of its esters, and include the pharmaceutically acceptable salts which are often used in pharmaceutical chemistry. For example, salts may be formed with inorganic or organic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, sulfonic acids including such agents as naphthalenesulfonic, 20 methanesulfonic and toluenesulfonic acids, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, tartaric acid, pyrosulfuric acid, metaphosphoric acid, succinic acid, formic acid, phthalic acid, lactic acid and the like, most preferable with hydrochloric acid, citric acid, benzoic acid, maleic acid, acetic acid and propionic acid.

25 The estrogen agonists / antagonists of this invention, as discussed above, can be administered in the form of acid addition salts. The salts are conveniently formed, as is usual in organic chemistry, by reacting the compound of this invention with a suitable acid, such as have been described above. The salts are 30 quickly formed in high yields at moderate temperatures, and often are prepared by merely isolating the compound from a suitable acidic wash as the final step of the synthesis. The salt-forming acid is dissolved in an appropriate organic solvent, or aqueous organic solvent, such as an alcohol, ketone or ester. On the other hand, if the compound of this invention is desired in the free base form, it is 35 isolated from a basic final wash step, according to the usual practice. A preferred

177
7/7

technique for preparing hydrochlorides is to dissolve the free base in a suitable solvent and dry the solution thoroughly, as over molecular sieves, before bubbling hydrogen chloride gas through it. A preferred salt of (-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol is the D-(-)-tartrate salt. It will also be recognized that it is possible to administer amorphous forms of the estrogen agonists / antagonists.

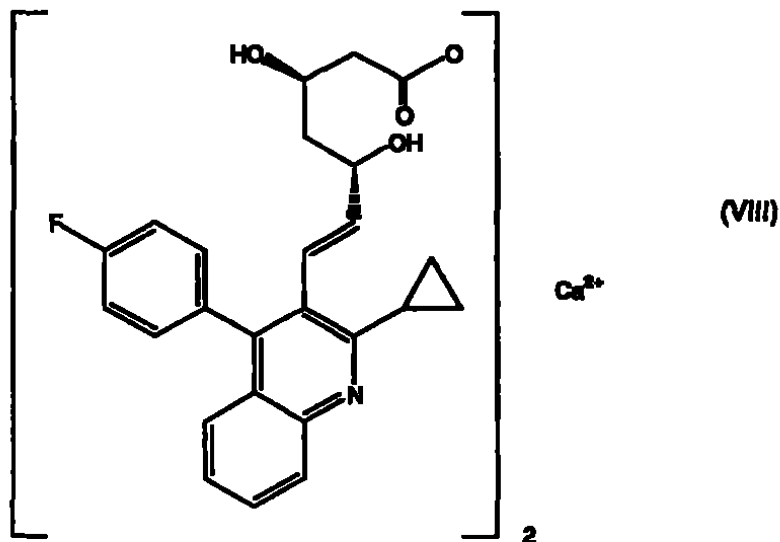
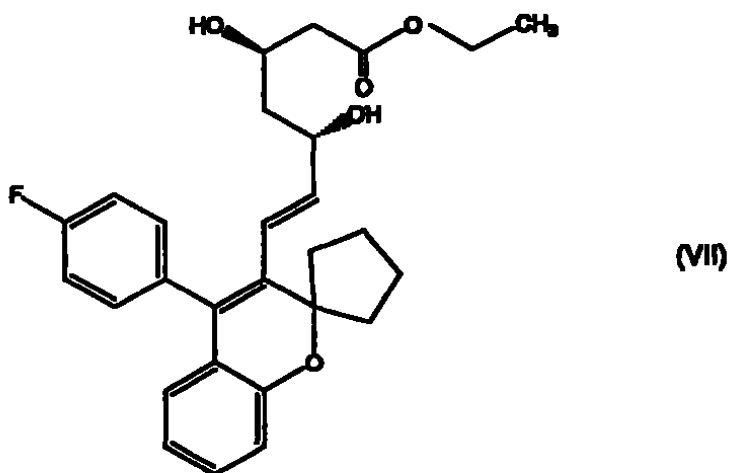
The other active component of the combinations of this invention is a statin. The term "statin", where used in the description and the appendant claims, is synonymous with the terms "3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A reductase inhibitor" and "HMG-CoA reductase inhibitor." These three terms are used interchangeably throughout the description and appendant claims. As the synonyms suggest, statins are inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A reductase and as such are effective in lowering the level of blood plasma cholesterol and promoting bone formation. Statins and pharmaceutically acceptable salts thereof are particularly useful in preventing bone loss and/or promoting bone formation and in lowering low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels in mammals and particularly in humans.

The statins suitable for use herein include, but are not limited to, simvastatin, pravastatin, cerivastatin, mevastatin, fluvastatin, velostatin, fluvastatin, dalvastatin, dihydrocompactin, compactin, lovastatin, atorvastatin, bervastatin, NK-104 and ZD-4522 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

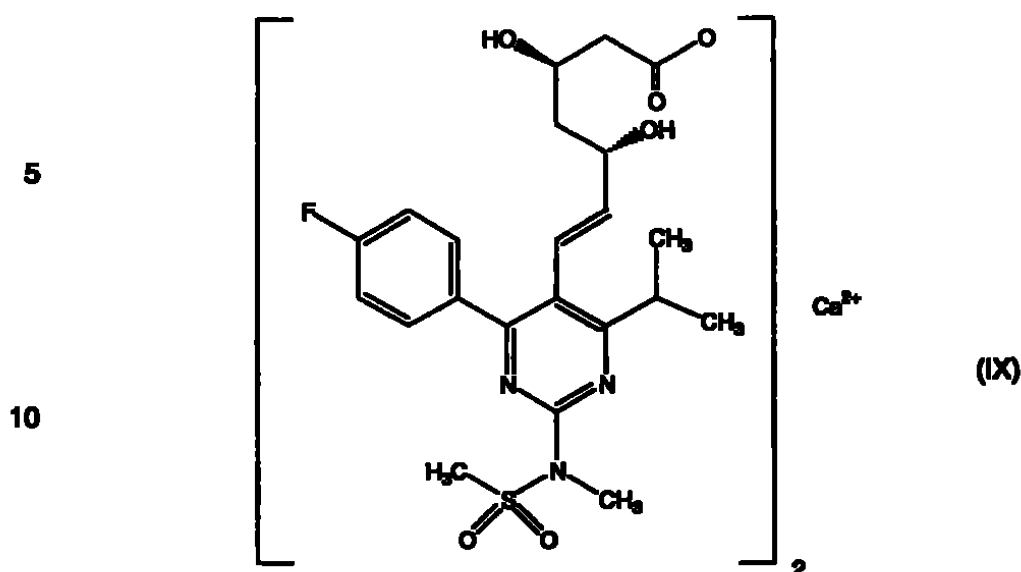
The statins disclosed herein are prepared by methods well known to those skilled in the art. Specifically, simvastatin may be prepared according to the method disclosed in U.S. 4,444,784. Pravastatin may be prepared according to the method disclosed in U.S. 4,348,227. Cerivastatin may be prepared according to the method disclosed in U.S. 5,502,199. Cerivastatin may alternatively be prepared according to the method disclosed in European Patent Application Publication No. EP617019. Mevastatin may be prepared according to the method disclosed in U.S. 3,983,140. Velostatin may be prepared according to the methods disclosed in U.S. 4,448,784 and U.S. 4,450,171. Fluvastatin may be prepared according to the method disclosed in U.S. 4,739,073. Compactin may be prepared according to the method disclosed in U.S. 4,804,770. Lovastatin may be prepared according to the method

178

disclosed in U.S. 4,231,938. Dalvastatin may be prepared according to the method disclosed in European Patent Application Publication No. EP738510. Fluvastatin may be prepared according to the method disclosed in European Patent Application Publication No. EP363934. Dihydrocompactin may be prepared according to the method disclosed in U.S. 4,450,171. Atorvastatin may be prepared according to the methods disclosed in U.S. 4,681,893 and U.S. 5,273,995. Bervastatin, as shown in formula VII below, may be prepared according to the methods disclosed in U.S. Patent No. 5,082,859. NK-104, as shown in formula VIII below, may be prepared by the methods disclosed in U.S. Patent No. 5,102,888. ZD-4522, shown in formula IX below, may be prepared by the methods disclosed in U.S. Patent No. 5,260,440.



50189022 12600

179
801

It will be recognized that certain of the above statins contain either a free carboxylic acid or a free amine group as part of the chemical structure. Further, certain statins within the scope of this invention contain lactone moieties, which exist in equilibrium with the free carboxylic acid form. These lactones can be maintained as carboxylates by preparing pharmaceutically acceptable salts of the lactone. Thus, this invention includes pharmaceutically acceptable salts of those carboxylic acids or amine groups. The expression "pharmaceutically acceptable salts" includes both pharmaceutically acceptable acid addition salts and pharmaceutically acceptable cationic salts. The expression "pharmaceutically-acceptable cationic salts" is intended to define but is not limited to such salts as the alkali metal salts, (e.g. sodium and potassium), alkaline earth metal salts (e.g. calcium and magnesium), aluminum salts, ammonium salts, and salts with organic amines such as benzathine (N,N'-dibenzylethylenediamine), choline, diethanolamine, ethylenediamine, meglumine (N-methylglucamine), benethamine (N-benzylphenethylamine), diethylamine, piperazine, tromethamine (2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol) and procaine. The expression "pharmaceutically-acceptable acid addition salts" is intended to define but is not limited to such salts as the hydrochloride, hydrobromide, sulfate, hydrogen sulfate, phosphate, hydrogen phosphate, dihydrogenphosphate, acetate, succinate, citrate, methanesulfonate (mesylate) and p-toluenesulfonate (tosylate) salts. It will also be recognized that it is possible to administer amorphous forms of the statins.

180 /

5 The pharmaceutically-acceptable cationic salts of statins containing free carboxylic acids may be readily prepared by reacting the free acid form of the statin with an appropriate base, usually one equivalent, in a co-solvent. Typical bases are sodium hydroxide, sodium methoxide, sodium ethoxide, sodium hydride, potassium methoxide, magnesium hydroxide, calcium hydroxide, benzathine, choline, diethanolamine, piperazine and tromethamine. The salt is isolated by concentration to dryness or by addition of a non-solvent. In many cases, salts are preferably
10 prepared by mixing a solution of the acid with a solution of a different salt of the cation (sodium or potassium ethylhexanoate, magnesium oleate), employing a solvent (e.g., ethyl acetate) from which the desired cationic salt precipitates, or can be otherwise isolated by concentration and/or addition of a non-solvent.

15 The pharmaceutically acceptable acid addition salts of statins containing free amine groups may be readily prepared by reacting the free base form of the statin with the appropriate acid. When the salt is of a monobasic acid (e.g., the hydrochloride, the hydrobromide, the p-toluenesulfonate, the acetate), the hydrogen form of a dibasic acid (e.g., the hydrogen sulfate, the succinate) or the dihydrogen
20 form of a tribasic acid (e.g., the dihydrogen phosphate, the citrate), at least one molar equivalent and usually a molar excess of the acid is employed. However when such salts as the sulfate, the hemisuccinate, the hydrogen phosphate or the phosphate are desired, the appropriate and exact chemical equivalents of acid will generally be used. The free base and the acid are usually combined in a co-solvent
25 from which the desired salt precipitates, or can be otherwise isolated by concentration and/or addition of a non-solvent.

30 One of ordinary skill in the art will recognize that certain estrogen agonist / antagonists and statins of this invention will contain one or more atoms which may be in a particular stereochemical, tautomeric, or geometric configuration, giving rise to stereoisomers, tautomers and configurational isomers. All such isomers and mixtures thereof are included in this invention. Hydrates and solvates of the compounds of this invention are also included.

501000727-12500

B1
181

mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorus, sulfur, fluorine and chlorine, such as ^2H , ^3H , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{33}P , ^{34}S , ^{18}F and ^{35}Cl , respectively. Compounds of the present invention, prodrugs thereof, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds and of said prodrugs which contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of this invention. Certain isotopically labeled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ^3H and ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated, i.e., ^3H , and carbon-14, i.e., ^{14}C , isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e., ^2H , may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically labeled compounds of this invention and prodrugs thereof can generally be prepared by carrying out known or referenced procedures and by substituting a readily available isotopically labeled reagent for a non-isotopically labeled reagent.

Pharmaceutical chemists will easily recognize that physiologically active compounds which have accessible hydroxy groups are frequently administered in the form of pharmaceutically acceptable esters. The literature concerning such compounds, such as estradiol, provides a great number of instances of such esters. The compounds of this invention are no exception in this respect, and can be effectively administered as an ester, formed on the hydroxy groups, just as one skilled in pharmaceutical chemistry would expect. It is possible, as has long been known in pharmaceutical chemistry, to adjust the rate or duration of action of the compound by appropriate choices of ester groups.

Certain ester groups are preferred as constituents of the compounds of this invention. The statins and/or compounds of formula I, IA, II, III, IV, V, VI, VII, VIII or IX may contain ester groups at various positions as defined herein above, where these groups are represented as $-\text{COOR}^9$, R^9 is C_1 - C_{14} alkyl, C_1 - C_3 chloroalkyl, C_1 - C_3 fluoroalkyl, C_6 - C_7 cycloalkyl, phenyl, or phenyl mono- or

182
73

where these groups are represented as $-\text{COOR}^2$, R^2 is C_1-C_{14} alkyl, C_1-C_3 chloroalkyl, C_1-C_3 fluoroalkyl, C_3-C_7 cycloalkyl, phenyl, or phenyl mono- or disubstituted with C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, hydroxy, nitro, chloro, fluoro or tri(chloro or fluoro)methyl.

5

As used herein, the term "effective amount" means an amount of compound of the compositions, kits and methods of the present invention that is capable of treating the symptoms of the described pathological conditions. The specific dose of a compound administered according to this invention will, of course, be determined by the particular circumstances surrounding the case including, for example, the compound administered, the route of administration, the state of being of the patient, and the severity of the pathological condition being treated.

15

The dose of a compound of this invention to be administered to a subject is rather widely variable and subject to the judgement of the attending physician. It should be noted that it may be necessary to adjust the dose of a compound when it is administered in the form of a salt, such as a laureate, the salt forming moiety of which has an appreciable molecular weight.

20

The following dosage amounts and other dosage amounts set forth elsewhere in this description and in the appendant claims are for an average human subject having a weight of about 65 kg to about 70 g. The skilled practitioner will readily be able to determine the dosage amount required for a subject whose weight falls outside the 65 kg to 70 kg range, based upon the medical history of the subject and the presence of diseases, e.g., diabetes, in the subject. All doses set forth herein, and in the appendant claims, are daily doses of the free base form of the estrogen agonists / antagonists or statins. Calculation of the dosage amount for other forms of the free base form such as salts or hydrates is easily accomplished by performing a simple ratio relative to the molecular weights of the species involved.

30

In general, in accordance with this invention, some of the representative statins are administered in the following dosage amounts:

35

simvastatin, generally about 2.5 mg to about 160 mg and preferably about 10 mg to about 40 mg;

183
187

pravastatin, generally about 2.5 mg to about 160 mg and preferably about 10 mg to about 40 mg;

cerivastatin, generally about 25 μ g to about 5 mg and preferably about 1 mg to about 3.2 mg;

5 fluvastatin, generally about 2.5 mg to about 160 mg and preferably about 20 mg to about 80 mg;

lovastatin, generally about 2.5 mg to about 160 mg and preferably about 10 mg to about 80 mg; and

10 atorvastatin, generally about 2.5 mg to about 160 mg and preferably about 10 mg to about 80 mg.

25 The general range of effective administration rates of the estrogen agonists / antagonists is from about 0.001 mg/day to about 200 mg/day. A preferred rate range is from about 0.010 mg/day to 100 mg/day. Of course, it is often practical to administer the daily dose of compound in portions, at various hours of the day. However, in any given case, the amount of compound administered will depend on such factors as the potency of the specific estrogen agonist/antagonist, the solubility of the active component, the formulation used and the route of administration.

20 In general, the pharmaceutical compositions will include an estrogen agonist / antagonist as a first active ingredient and a statin as a second active ingredient in combination with a pharmaceutically acceptable vehicle, such as saline, buffered saline, 5% dextrose in water, borate-buffered saline containing trace metals or the like. Formulations may further include one or more excipients, preservatives, solubilizers, buffering agents, albumin to prevent protein loss on vial surfaces, lubricants, fillers, stabilizers, etc. Methods of formulation are well known in the art and are disclosed, for example, in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 18th Edition (1990). Pharmaceutical compositions for use within the present invention can be in the form of sterile, non-pyrogenic liquid solutions or suspensions, coated capsules, suppositories, lyophilized powders, transdermal patches or other forms known in the art. Local administration may be by injection at the site of injury or defect, or by insertion or attachment of a solid carrier at the site, or by direct, topical application of a viscous liquid, or the like. For local administration, the delivery vehicle preferably provides a

184
187

matrix for the growing bone or cartilage, and more preferably is a vehicle that can be absorbed by the subject without adverse effects.

The active ingredient compounds are known to be absorbed from the alimentary tract, and so it is usually preferred to administer a compound orally for reasons of convenience. However, the compounds may equally effectively be administered percutaneously, locally at the site of injury or as suppositories for absorption by the rectum or vagina, if desired in a given instance. All of the usual types of compositions may be used, including tablets, chewable tablets, capsules, solutions, parenteral solutions, troches, suppositories and suspensions. Compositions are formulated to contain a daily dose, or a convenient fraction of daily dose, in a dosage unit, which may be a single tablet or capsule or convenient volume of a liquid.

Capsules are prepared by mixing the compound or compounds with a suitable diluent and filling the proper amount of the mixture in capsules. The usual diluents include inert powdered substances such as starch of many different kinds, powdered cellulose, especially crystalline and microcrystalline cellulose, sugars such as fructose, mannitol and sucrose, grain flours and similar edible powders.

Tablets are prepared by direct compression, by wet granulation, or by dry granulation. Their formulations usually incorporate diluents, binders, lubricants and disintegrators as well as the compound or compounds. Typical diluents include, for example, various types of starch, lactose, mannitol, kaolin, calcium phosphate or sulfate, inorganic salts such as sodium chloride and powdered sugar. Powdered cellulose derivatives are also useful. Typical tablet binders are substances such as starch, gelatin and sugars such as lactose, fructose, glucose and the like. Natural and synthetic gums are also convenient, including acacia, alginates, methylcellulose, polyvinylpyrrolidone and the like. Polyethylene glycol, ethylcellulose and waxes can also serve as binders.

A lubricant is necessary in a tablet formulation to prevent the tablet and punches from sticking in the die. The lubricant is chosen from such slippery

solids as talc, magnesium and calcium stearate, stearic acid and hydrogenated vegetable oils.

5 Tablet disintegrators are substances which swell when wetted to break up the tablet and release the compound or compounds. They include starches, clays, celluloses, algin and gums, more particularly, corn and potato starches, methylcellulose, agar, bentonite, wood cellulose, powdered natural sponge, cation-exchange resins, alginic acid, guar gum, citrus pulp and carboxymethylcellulose, for example, may be used as well as sodium lauryl
10 sulfate.

15 Tablets are often coated with sugar as a flavor and sealant, or with film-forming protecting agents to modify the dissolution properties of the tablet. The compounds may also be formulated as chewable tablets, by using large amounts of pleasant-tasting substances such as mannitol in the formulation, as is now well-established in the art.

20 When it is desired to administer a compound as a suppository, the typical bases may be used. Cocoa butter is a traditional suppository base, which may be modified by addition of waxes to raise its melting point slightly. Water-miscible suppository bases comprising, particularly, polyethylene glycols of various molecular weights are in wide use.

25 The effect of the compounds may be delayed or prolonged by proper formulation. For example, a slowly soluble pellet of the compound may be prepared and incorporated in a tablet or capsule. The technique may be improved by making pellets of several different dissolution rates and filling capsules with a mixture of the pellets. Tablets or capsules may be coated with a
— film which resists dissolution for a predictable period of time. Even the parenteral
30 preparations may be made long acting by dissolving or suspending the compound or compounds in oily or emulsified vehicles which allow dispersion slowly in the serum.

35 The combinations of this invention may be administered in a controlled release formulation such as a slow release or a fast release formulation. Such

5
10
15
20
25
30
35

10
15
20
25
30
35

186
7/8

controlled release formulations of the combination of this invention may be prepared using methods well known to those skilled in the art. The method of administration will be determined by the attendant physician or other person skilled in the art after an evaluation of the subject's condition and requirements.

5

The term "prodrug" means compounds that are transformed in vivo to yield a compound of the present invention. The transformation may occur by various mechanisms, such as through hydrolysis in blood. A good discussion of the use of prodrugs is provided by T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the *A.C.S. Symposium Series*, and in *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

For example, if a compound of the present invention contains a carboxylic acid functional group, a prodrug can comprise an ester formed by the replacement of the hydrogen atom of the acid group with a group such as (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₁₂)alkanoyloxymethyl, 1-(alkanoyloxy)ethyl having from 4 to 9 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkanoyloxy)-ethyl having from 5 to 10 carbon atoms, alkoxy-carbonyloxymethyl having from 3 to 6 carbon atoms, 1-(alkoxy-carbonyloxy)ethyl having from 4 to 7 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkoxy-carbonyloxy)ethyl having from 5 to 8 carbon atoms, N-(alkoxy-carbonyl)aminomethyl having from 3 to 9 carbon atoms, 1-(N-(alkoxy-carbonyl)amino)ethyl having from 4 to 10 carbon atoms, 3-phthalidyl, 4-orotonolactonyl, gamma-butyrolacton-4-yl, di-N,N-(C₁-C₂)alkylamino(C₂-C₃)alkyl (such as β-dimethylaminoethyl), carbamoyl-(C₁-C₂)alkyl, N,N-di(C₁-C₂)alkylcarbamoyl-(C₁-C₂)alkyl and piperidino-, pyrrolidino- or morpholino(C₂-C₃)alkyl.

Similarly, if a compound of the present invention comprises an alcohol functional group, a prodrug can be formed by the replacement of the hydrogen atom of the alcohol group with a group such as (C₁-C₆)alkanoyloxymethyl, 1-((C₁-C₆)alkanoyloxy)ethyl, 1-methyl-1-((C₁-C₆)alkanoyloxy)ethyl, (C₁-C₆)alkoxy-carbonyloxymethyl, N-(C₁-C₆)alkoxy-carbonylaminomethyl, succinoyl, (C₁-C₆)alkanoyl, α-amino(C₁-C₄)alkanoyl, arylacyl and α-aminoacyl, or α-

5

10

20

A "kit" as used in the instant application includes a container for containing the separate compositions such as a divided bottle or a divided foil packet. The

20
 21
 22
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29
 30
 31
 32
 33
 34
 35
 36
 37
 38
 39
 40
 41
 42
 43
 44
 45
 46
 47
 48
 49
 50
 51
 52
 53
 54
 55
 56
 57
 58
 59
 60
 61
 62
 63
 64
 65
 66
 67
 68
 69
 70
 71
 72
 73
 74
 75
 76
 77
 78
 79
 80
 81
 82
 83
 84
 85
 86
 87
 88
 89
 90
 91
 92
 93
 94
 95
 96
 97
 98
 99
 100
 101
 102
 103
 104
 105
 106
 107
 108
 109
 110
 111
 112
 113
 114
 115
 116
 117
 118
 119
 120
 121
 122
 123
 124
 125
 126
 127
 128
 129
 130
 131
 132
 133
 134
 135
 136
 137
 138
 139
 140
 141
 142
 143
 144
 145
 146
 147
 148
 149
 150
 151
 152
 153
 154
 155
 156
 157
 158
 159
 160
 161
 162
 163
 164
 165
 166
 167
 168
 169
 170
 171
 172
 173
 174
 175
 176
 177
 178
 179
 180
 181
 182
 183
 184
 185
 186
 187
 188
 189
 190
 191
 192
 193
 194
 195
 196
 197
 198
 199
 200
 201
 202
 203
 204
 205
 206
 207
 208
 209
 210
 211
 212
 213
 214
 215
 216
 217
 218
 219
 220
 221
 222
 223
 224
 225
 226
 227
 228
 229
 230
 231
 232
 233
 234
 235
 236
 237
 238
 239
 240
 241
 242
 243
 244
 245
 246
 247
 248
 249
 250
 251
 252
 253
 254
 255
 256
 257
 258
 259
 260
 261
 262
 263
 264
 265
 266
 267
 268
 269
 270
 271
 272
 273
 274
 275
 276
 277
 278
 279
 280
 281
 282
 283
 284
 285
 286
 287
 288
 289
 290
 291
 292
 293
 294
 295
 296
 297
 298
 299
 300
 301
 302
 303
 304
 305
 306
 307
 308
 309
 310
 311
 312
 313
 314
 315
 316
 317
 318
 319
 320
 321
 322
 323
 324
 325
 326
 327
 328
 329
 330
 331
 332
 333
 334
 335
 336
 337
 338
 339
 340
 341
 342
 343
 344
 345
 346
 347
 348
 349
 350
 351
 352
 353
 354
 355
 356
 357
 358
 359
 360
 361
 362
 363
 364
 365
 366
 367
 368
 369
 370
 371
 372
 373
 374
 375
 376
 377
 378
 379
 380
 381
 382
 383
 384
 385
 386
 387
 388
 389
 390
 391
 392
 393
 394
 395
 396
 397
 398
 399
 400
 401
 402
 403
 404
 405
 406
 407
 408
 409
 410
 411
 412
 413
 414
 415
 416
 417
 418
 419
 420
 421
 422
 423
 424
 425
 426
 427
 428
 429
 430
 431
 432
 433
 434
 435
 436
 437
 438
 439
 440
 441
 442
 443
 444
 445
 446
 447
 448
 449
 450
 451
 452
 453
 454
 455
 456
 457
 458
 459
 460
 461
 462
 463
 464
 465
 466
 467
 468
 469
 470
 471
 472
 473
 474
 475
 476
 477
 478
 479
 480
 481
 482
 483
 484
 485
 486
 487
 488
 489
 490
 491
 492
 493
 494
 495
 496
 497
 498
 499
 500
 501
 502
 503
 504
 505
 506
 507
 508
 509
 510
 511
 512
 513
 514
 515
 516
 517
 518
 519
 520
 521
 522
 523
 524
 525
 526
 527
 528
 529
 530
 531
 532
 533
 534
 535
 536
 537
 538
 539
 540
 541

~~188~~

container can be in any conventional shape or form as known in the art which is made of a pharmaceutically acceptable material, for example a paper or cardboard box, a glass or plastic bottle or jar, a re-sealable bag (for example, to hold a "refill" of tablets for placement into a different container), or a blister pack with individual doses for pressing out of the pack according to a therapeutic schedule. The container employed can depend on the exact dosage form involved, for example a conventional cardboard box would not generally be used to hold a liquid suspension. It is feasible that more than one container can be used together in a single package to market a single dosage form. For example, tablets may be contained in a bottle which is in turn contained within a box.

An example of such a kit is a so-called blister pack. Blister packs are well known in the packaging industry and are being widely used for the packaging of pharmaceutical unit dosage forms (tablets, capsules, and the like). Blister packs generally consist of a sheet of relatively stiff material covered with a foil of a preferably transparent plastic material. During the packaging process, recesses are formed in the plastic foil. The recesses have the size and shape of individual tablets or capsules to be packed or may have the size and shape to accommodate multiple tablets and/or capsules to be packed. Next, the tablets or capsules are placed in the recesses accordingly and the sheet of relatively stiff material is sealed against the plastic foil at the face of the foil which is opposite from the direction in which the recesses were formed. As a result, the tablets or capsules are individually sealed or collectively sealed, as desired, in the recesses between the plastic foil and the sheet. Preferably the strength of the sheet is such that the tablets or capsules can be removed from the blister pack by manually applying pressure on the recesses whereby an opening is formed in the sheet at the place of the recess. The tablet or capsule can then be removed via said opening.

It maybe desirable to provide a written memory aid, where the written memory aid is of the type containing information and/or instructions for the physician, pharmacist or subject, e.g., in the form of numbers next to the tablets or capsules whereby the numbers correspond with the days of the regimen which the tablets or capsules so specified should be ingested or a card which contains the same type of information. Another example of such a memory aid is a

189 7/1

calendar printed on the card e.g., as follows "First Week, Monday, Tuesday," . . .
 etc . . . "Second Week, Monday, Tuesday, . . ." etc. Other variations of memory
 aids will be readily apparent. A "daily dose" can be a single tablet or capsule or
 several tablets or capsules to be taken on a given day. Also a daily dose of one
 5 or more component(s) of the kit can consist of one tablet or capsule while a daily
 dose of another one or more component(s) of the kit can consist of several tablets
 or capsules.

Another specific embodiment of a kit is a dispenser designed to dispense
 10 the daily doses one at a time in the order of their intended use. Preferably, the
 dispenser is equipped with a memory-aid, so as to further facilitate compliance
 with the regimen. An example of such a memory-aid is a mechanical counter
 which indicates the number of daily doses that has been dispensed. Another
 example of such a memory-aid is a battery-powered micro-chip memory coupled
 15 with a liquid crystal readout, or audible reminder signal which, for example, reads
 out the date that the last daily dose has been taken and/or reminds one when the
 next dose is to be taken.

Based on a reading of the present description and claims, certain
 20 modifications to the compositions and methods described herein will be apparent
 to one of ordinary skill in the art. The claims appended hereto are intended to
 encompass these modifications.

All references and patents cited herein are incorporated by reference.
 25

EXAMPLES

Example 1: Estrogen Receptor Binding.

30 Estrogen and estrogen agonist / antagonist binding affinity was measured by the
 following protocol:

cDNA cloning of human ER α : The coding region of human ER α was cloned
 by RT-PCR from human breast cancer cell mRNA using Expand™ High Fidelity

190
101

PCR System according to manufacturer's instructions (Boehringer-Mannheim, Indianapolis, IN). PCR products were cloned into pCR2.1 TA Cloning Kit (Invitrogen, Carlsbad, CA) and sequenced. Each receptor-coding region was subcloned into the mammalian expression vector pcDNA3 ((Invitrogen, Carlsbad, CA).

5

Mammalian cell expression. Receptor proteins were overexpressed in 293T cells. These cells, derived from HEK293 cells (ATCC, Manassas, VA), have been engineered to stably express large T antigen and can therefore replicate plasmids containing a SV40 origin of replication to high copy numbers. 293T cells were
10 transfected with either hER α -pcDNA3 or hER β -pcDNA3 using lipofectamine as described by the manufacturer (Gibco/BRL, Bethesda, MD). Cells were harvested in phosphate buffered saline (PBS) with 0.5 mM EDTA at 48 h post-transfection. Cell pellets were washed once with PBS/EDTA. Whole cell lysates were prepared by homogenization in TEG buffer (50 mM Tris pH 7.4, 1.5 mM EDTA, 50 mM NaCl,
15 10% glycerol, 5 mM DTT, 5 μ g/ml aprotinin, 10 μ g/ml leupeptin, 0.1 mg/ml Pefabloc) using a dounce homogenizer. Extracts were centrifuged at 100,000 x g for 2 h at 4°C and supernatants were collected. Total protein concentrations were determined using BioRad reagent (BioRad, Hercules, CA).

20

Competition binding assay. The ability of various compounds to inhibit [^{3} H]-estradiol binding was measured by a competition binding assay using dextran-coated charcoal as has been described (Leake RE, Habib F 1987 Steroid hormone receptors: assay and characterization. In: B. Green and R.E. Leake (eds). Steroid Hormones a Practical Approach. IRL Press Ltd, Oxford. 87-92.) 293T cell extracts
25 expressing either hER α or hER β were incubated in the presence of increasing concentrations of compound to be tested and a fixed concentration of [^{3} H]-estradiol (141 Ci/mmol, New England Nuclear, Boston, MA) in 50 mM TrisHCl pH 7.4, 1.5 mM EDTA, 50 mM NaCl, 10% glycerol, 5 mM DTT, 0.5 mg/mL β -lactoglobulin in a final volume of 0.2 mL. All compounds to be tested were dissolved in
30 dimethylsulfoxide. The final concentration of receptor was 50 pM with 0.5 nM [^{3} H]-estradiol. After 16 h at 4°C, dextran-coated charcoal (20 μ L) was added. After 15 min at room temperature the charcoal was removed by centrifugation and the radioactive ligand present in the supernatant was measured by scintillation

191
191

counting. All reagents were obtained from Sigma (St. Louis, MO) unless otherwise indicated.

5 The binding affinity of (-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol (PPTN) and 17 β -estradiol were measured using recombinant human estrogen receptor (ER). Figure 1 shows the results of the binding experiment in which the binding of PPTN was found to be similar to that of 17 β -estradiol.

10 Example 2: Inhibition of In Vitro Human Breast Tumor Cell Growth.

15 The *in vitro* antiproliferative effects of (-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol (PPTN) were tested using two types of human breast cancer cell lines: first, MCF-7 cells, which contain ER as well as progesterone receptors (PgR), and second, MDA-MB-231 cells, which lack ER and PgR, and enable the determination of an effect that is independent of the ER mechanism. The effect of PPTN on the growth of these different cell lines was determined by incubation of the cells with various compound concentrations for 6 days.

20 The antiproliferative effects were then determined by direct cell counts. PPTN inhibited the growth of the ER-positive cell line MCF-7. The IC₅₀ for growth inhibition was approximately 3 to 5 x 10⁻¹¹ M. In MDA-MB-231, ER-negative cell lines, the compound did not inhibit cell proliferation. These results indicate that growth inhibition was ER-specific and not due to cytotoxicity since the compound had no measurable effect on the ER-negative cell line.

25 Example 3: Effect of (-)-Cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol (PPTN) In the Ovariectomized Rat Model: A Model of Post-Menopausal Osteoporosis.

30 In women, estrogen deficiency during the menopause results in increased bone turnover leading to bone loss. Ovariectomy in rats produces estrogen deficiency and increased bone turnover leading to trabecular bone loss similar to

192
1913

that observed in post-menopausal women (Kalu, D.N., Bone and Mineral 1991;15:175; Frost, H.M., Jee W.S.S., Bone and Mineral 1992;18:227; Wronski, T.J., Yen, C-F, Cells Materials 1991;(suppl. 1):69). The OVX rat is thus an appropriate model to evaluate compounds for the prevention and treatment of post-menopausal osteoporosis. The ability of PPTN to inhibit estrogen deficiency bone loss was assessed in 5-month-old OVX rats, since ovariectomy causes significant bone loss in the lumbar vertebrae, proximal tibia, and distal femoral metaphyses (Ke, H.Z., et al., Endocrin 1995;138:2435; Chen, H.K., et al., J Bone Miner Res 1995;10:1256).

Five-month-old OVX female rats were treated with PPTN at oral doses of 0.733, 7.33, 73.3, and 733 $\mu\text{g/kg/day}$, or 17 α -ethynyl estradiol (EE) at 30 $\mu\text{g/kg/day}$ (10 rats per subgroup) daily for 4 weeks. The oral treatment began 1 day after surgery. Groups of vehicle-treated sham rats ($n = 10$) and vehicle-treated OVX rats ($n = 10$) served as controls. Calcein at 10 mg/kg was injected s.c. to all rats 12 and 2 days before necropsy as a fluorochrome bone marker to measure bone dynamic histomorphometric parameters. The effects of PPTN on the following end points were determined: (a) serum osteocalcin, a biochemical marker of bone turnover, (b) bone mineral density of lumbar vertebrae and distal femoral metaphyses, (c) bone histomorphometry of fifth lumbar vertebral body and proximal tibial metaphyses.

Serum osteocalcin concentration was determined by radioimmunoassay. Four weeks after surgery, serum osteocalcin concentration increased significantly by 85% in vehicle-treated OVX controls, compared with vehicle-treated sham controls. This increase was completely prevented by treatment with PPTN at doses $\geq 7.33 \mu\text{g/kg/day}$, or by treatment with EE. Therefore, both 7.33 $\mu\text{g/kg/day}$ of PPTN and EE prevented the increase in osteocalcin concentration induced by estrogen deficiency in rats. These data suggest that PPTN inhibits bone turnover induced by estrogen deficiency.

The first to the sixth lumbar vertebrae from each rat were removed during necropsy. These were then scanned *ex vivo* using dual-energy X-ray absorptiometry. The scan images were analyzed, and bone area, bone mineral

193
107

content (BMC), and bone mineral density (BMD) of whole lumbar vertebrae (WLV), and LV1 through LV6 were determined. Bone areas of WLV, and LV1 through LV6 did not differ between groups. The changes in BMC were similar to those observed in BMD. Further, the changes in BMD of WLV were identical to those observed in each of six vertebrae. Therefore, only the changes in the whole lumbar vertebrae are reported.

Following ovariectomy with vehicle treatment, a significant decrease in BMD of lumbar vertebrae was found at 4 weeks after ovariectomy. PPTN at all dose levels and EE completely prevented the decrease in lumbar vertebral BMD. Furthermore, BMD in OVX rats treated with 73.3 $\mu\text{g/kg/day}$ of PPTN increased significantly as compared with both sham and OVX controls. These data indicate that PPTN at doses as low as 0.733 $\mu\text{g/kg/day}$ completely prevented lumbar vertebral bone loss induced by estrogen deficiency.

In order to understand the cellular mechanism of bone-protective effects of PPTN at the tissue level, bone histomorphometric methods were used to determine the effects of PPTN on cancellous bone of the fifth lumbar vertebral body in OVX rats. Ovariectomy caused significant decreases in trabecular bone volume (trabecular bone area divided by marrow space area, expressed as percent) and trabecular number, and a significant increase in trabecular separation of the fifth lumbar vertebral body. These changes induced by ovariectomy were completely prevented by treatment with all doses of PPTN and EE. Further, trabecular number was significantly increased in OVX rats treated with EE or PPTN at 73.3 or 733 $\mu\text{g/kg/day}$ as compared with sham controls. These data revealed that PPTN is a bone protective agent in estrogen-deficient rats. The ED_{50} of PPTN in preserving lumbar vertebral cancellous bone mass and structure in OVX rats was less than 0.733 $\mu\text{g/kg/day}$.

A significant increase in percent eroded surface (+59%), an index of osteoclastic bone resorption, was found in vehicle-treated OVX rats compared with vehicle-treated sham controls. Similar to EE, PPTN at all dose levels significantly decreased percent eroded surface in OVX rats compared with sham controls. Therefore, PPTN prevented bone loss in OVX rats by inhibiting bone resorption associated with estrogen deficiency.

194 ~~191~~

Ovariectomy resulted in a significant increase in bone formation rate (BFR, amount of bone formation per unit bone surface), an index of bone turnover, while EE and PPTN at all dose levels inhibited this increase.

5

Bone turnover rate was significantly increased in vehicle-treated OVX rats compared with vehicle-treated sham controls. Bone turnover rate in OVX rats treated with either PPTN or EE did not differ from sham controls, indicating PPTN at all dose levels and EE completely prevented the increase in bone turnover associated with estrogen deficiency.

10

In summary, PPTN prevented lumbar vertebral bone loss by inhibiting bone resorption and bone turnover associated with estrogen deficiency in a manner indistinguishable from estrogen. The ED_{50} of PPTN in preserving trabecular bone in this model was less than $0.733 \mu\text{g/kg/day}$.

15

Using dual-energy X-ray absorptiometry, the right femur of each rat was scanned *ex vivo*. Bone mineral density (BMD) of the distal femoral metaphyses (second 0.5 cm from the distal end of femur) and the proximal femur (the first 0.5 cm from the proximal end of femur, which contains the femoral head, neck, and greater trochanter) was determined.

20

Four weeks after ovariectomy in vehicle-treated rats, BMD of distal femoral metaphyses and proximal femora significantly decreased. EE prevented the decrease in BMD of distal femoral metaphyses, but had no effect on proximal femoral BMD. In OVX rats treated with PPTN at 0.733 or $7.33 \mu\text{g/kg/day}$, BMD of distal femoral metaphyses and proximal femur did not differ from OVX controls. However, PPTN at both 73.3 and $733 \mu\text{g/kg/day}$ completely prevented the decreases in BMD of distal femoral metaphyses and proximal femur in OVX rats.

25

30

In order to determine the effect of PPTN on long bone metaphyses, histomorphometric analyses were performed on the proximal tibiae. Trabecular bone volume significantly decreased in vehicle-treated OVX controls compared with sham controls. PPTN at doses $\geq 7.33 \mu\text{g/kg/day}$ had significantly greater

11

5

10

15

25

30

30

35

196
~~197~~

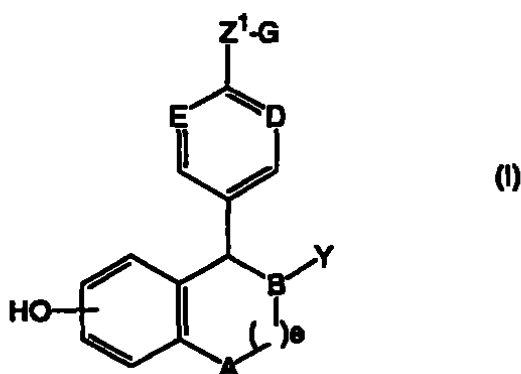
daily containing 0.2 g cholesterol) or a diet of 0.2% cholesterol and a pharmaceutical composition containing an estrogen agonist / antagonist or a diet of 0.2% cholesterol and a pharmaceutical composition containing a statin or a diet of 0.2% cholesterol and a pharmaceutical composition containing an estrogen agonist / antagonist and a statin at a dose equivalent to the doses of the estrogen agonist / antagonist and statin administered to the groups receiving diet containing only estrogen agonist / antagonist and only statin. After 56 days, plasma or serum is collected from the rabbits and cholesterol levels are determined using the enzymatic method of Mao, et al., Clin.Chem. (1983) 29: 1890-1897.

50188722 • 12500

pg 11

Claims:

1. A pharmaceutical composition comprising:
 - (a) an estrogen agonist / antagonist;
 - (b) a statin; and
 - (c) a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.
2. A pharmaceutical composition as claimed in claim 1 wherein said estrogen agonist / antagonist of the following formula (I):



wherein:

A is selected from CH₂ and NR;

B, D and E are independently selected from CH and N;

Y is

- (a) phenyl, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R⁴;
- (b) naphthyl, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R⁴;
- (c) C₃-C₈ cycloalkyl, optionally substituted with 1-2 substituents independently selected from R⁴;
- (d) C₃-C₈ cycloalkenyl, optionally substituted with 1-2 substituents independently selected from R⁴;
- (e) a five membered heterocycle containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NR²- and -S(O)_n-, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R⁴;

50188023

2500

198

~~198~~

(f) a six membered heterocycle containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NR²- and -S(O)_m- optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R⁴; or

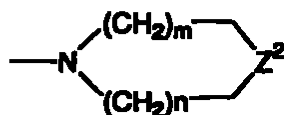
(g) a bicyclic ring system consisting of a five or six membered heterocyclic ring fused to a phenyl ring, said heterocyclic ring containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NR²- and -S(O)_m-, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R⁴;

Z¹ is

- (a) -(CH₂)_pW(CH₂)_q-;
- (b) -O(CH₂)_pCR⁵R⁶-;
- (c) -O(CH₂)_pW(CH₂)_q-;
- (d) -OCHR²CHR³-; or
- (e) -SCHR²CHR³-;

G is

- (a) -NR⁷R⁸;

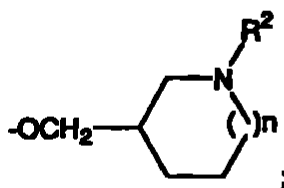


- (b)

wherein n is 0, 1 or 2; m is 1, 2 or 3; Z² is -NH-, -O-, -S-, or -CH₂-;

optionally fused on adjacent carbon atoms with one or two phenyl rings and, optionally independently substituted on carbon with one to three substituents and, optionally, independently on nitrogen with a chemically suitable substituent selected from R⁴; or

(c) a bicyclic amine containing five to twelve carbon atoms, either bridged or fused and optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R⁴; or

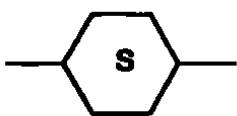


Z¹ and G in combination may be

W is

- (a) -CH₂-;
- (b) -CH=CH-;
- (c) -O-;

501880223 - 2000

(d) $-\text{NR}^2-$;(e) $-\text{S(O)}_n-$;(f) $-\text{C}(=\text{O})-$;(g) $-\text{CR}^2(\text{OH})-$;(h) $-\text{CONR}^2-$;(i) $-\text{NR}^2\text{CO}-$;(j) ; or(k) $-\text{C}\equiv\text{C}-$;R is hydrogen or $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl; R^2 and R^3 are independently

(a) hydrogen; or

(b) $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl; R^4 is

(a) hydrogen;

(b) halogen;

(c) $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl;(d) $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxy;(e) $\text{C}_1\text{-C}_4$ acyloxy;(f) $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkylthio;(g) $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkylsulfinyl;(h) $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkylsulfonyl;(i) hydroxy ($\text{C}_1\text{-C}_4$)alkyl;(j) aryl ($\text{C}_1\text{-C}_4$)alkyl;(k) $-\text{CO}_2\text{H}$;(l) $-\text{CN}$;(m) $-\text{CONHOR}$;(n) $-\text{SO}_2\text{NHR}$;(o) $-\text{NH}_2$;(p) $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkylamino;(q) $\text{C}_1\text{-C}_4$ dialkylamino;(r) $-\text{NHSO}_2\text{R}$;

- R⁵ and R⁶ are independently C₁-C₈ alkyl or together form a C₃-C₁₀ carbocyclic ring;**

(a) phenyl;

(b) a C₃-C₁₀ carbocyclic ring, saturated or unsaturated;

(c) a C₂-C₁₀ heterocyclic ring containing up to two heteroatoms,

(d) H;

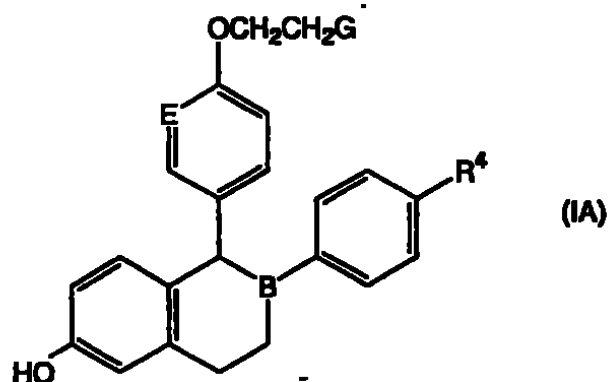
(e) C₁-C₈ alkyl; or

(f) form a 3 to 8 membered nitrogen containing ring with R⁵ or

R⁷ and R⁸ in either linear or ring form may optionally be substituted with up to three substituents independently selected from C₁-C₆ alkyl, halogen, alkoxy, hydroxy and carboxy;

q is 0, 1, 2 or 3;

3. A pharmaceutical composition as claimed in claim 2 wherein said estrogen agonist / antagonist is a compound of formula (IA):



wherein G is



R^4 is H, OH, F, or Cl; and B and E are independently selected from CH and N or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt, or a prodrug thereof.

4. A pharmaceutical composition as claimed in claim 2 wherein said estrogen agonist / antagonist is selected from the group consisting of:

cis-6-(4-fluorophenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol;

(-)-*cis*-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol;

cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol;

cis-1-[6'-pyrrolidinoethoxy-3'-pyridyl]-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene;

1-(4'-pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-(4'-fluorophenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

cis-6-(4-hydroxyphenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol;

1-(4'-pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline; and optical or geometric isomers thereof; and nontoxic

1

00
 01
 02
 03
 04
 05
 06
 07
 08
 09
 10
 11
 12
 13
 14
 15
 16
 17
 18
 19
 20
 21
 22
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29
 30
 31
 32
 33
 34
 35
 36
 37
 38
 39
 40
 41
 42
 43
 44
 45
 46
 47
 48
 49
 50
 51
 52
 53
 54
 55
 56
 57
 58
 59
 60
 61
 62
 63
 64
 65
 66
 67
 68
 69
 70
 71
 72
 73
 74
 75
 76
 77
 78
 79
 80
 81
 82
 83
 84
 85
 86
 87
 88
 89
 90
 91
 92
 93
 94
 95
 96
 97
 98
 99

00
 01
 02
 03
 04
 05
 06
 07
 08
 09
 10
 11
 12
 13
 14
 15
 16
 17
 18
 19
 20
 21
 22
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29
 30
 31
 32
 33
 34
 35
 36
 37
 38
 39
 40
 41
 42
 43
 44
 45
 46
 47
 48
 49
 50
 51
 52
 53
 54
 55
 56
 57
 58
 59
 60
 61
 62
 63
 64
 65
 66
 67
 68
 69
 70
 71
 72
 73
 74
 75
 76
 77
 78
 79
 80
 81
 82
 83
 84
 85
 86
 87
 88
 89
 90
 91
 92
 93
 94
 95
 96
 97
 98
 99

00
 01
 02
 03
 04
 05
 06
 07
 08
 09
 10
 11
 12
 13
 14
 15
 16
 17
 18
 19
 20
 21
 22
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29
 30
 31
 32
 33
 34
 35
 36
 37
 38
 39
 40
 41
 42
 43
 44
 45
 46
 47
 48
 49
 50
 51
 52
 53
 54
 55
 56
 57
 58
 59
 60
 61
 62
 63
 64
 65
 66
 67
 68
 69
 70
 71
 72
 73
 74
 75
 76
 77
 78
 79
 80
 81
 82
 83
 84
 85
 86
 87
 88
 89
 90
 91
 92
 93
 94
 95
 96
 97
 98
 99

00
 01
 02
 03
 04
 05
 06
 07
 08
 09
 10
 11
 12
 13
 14
 15
 16
 17
 18
 19
 20
 21
 22
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29
 30
 31
 32
 33
 34
 35
 36
 37
 38
 39
 40
 41
 42
 43
 44
 45
 46
 47
 48
 49
 50
 51
 52
 53
 54
 55
 56
 57
 58
 59
 60
 61
 62
 63
 64
 65
 66
 67
 68
 69
 70
 71
 72
 73
 74
 75
 76
 77
 78
 79
 80
 81
 82
 83
 84
 85
 86
 87
 88
 89
 90
 91
 92
 93
 94
 95
 96
 97
 98
 99

00
 01
 02
 03
 04
 05
 06
 07
 08
 09
 10
 11
 12
 13
 14
 15
 16
 17
 18
 19
 20
 21
 22
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29
 30
 31
 32
 33
 34
 35
 36
 37
 38
 39
 40
 41
 42
 43
 44
 45
 46
 47
 48
 49
 50
 51
 52
 53
 54
 55
 56
 57
 58
 59
 60
 61
 62
 63
 64
 65
 66
 67
 68
 69
 70
 71
 72
 73
 74
 75
 76
 77
 78
 79
 80
 81
 82
 83
 84
 85
 86
 87
 88
 89
 90
 91
 92
 93
 94
 95
 96
 97
 98
 99

203
7/2

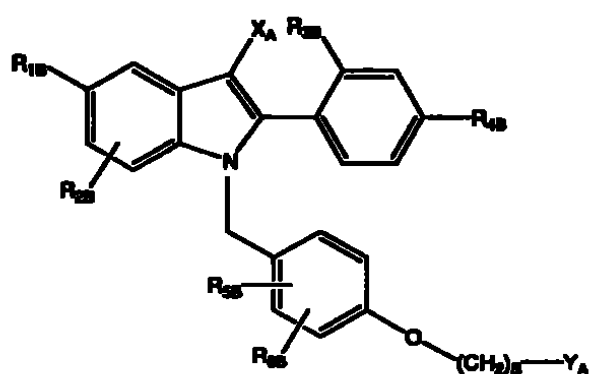
10. A pharmaceutical composition as claimed in claim 3 wherein said estrogen agonist / antagonist is 6-(4-hydroxyphenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt, or a prodrug thereof.

11. A pharmaceutical composition as claimed in claim 3 wherein said estrogen agonist / antagonist is 1-(4'-pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt, or a prodrug thereof.

12. A pharmaceutical composition as claimed in 6 wherein said estrogen agonist / antagonist is in the form of a D-tartrate salt.

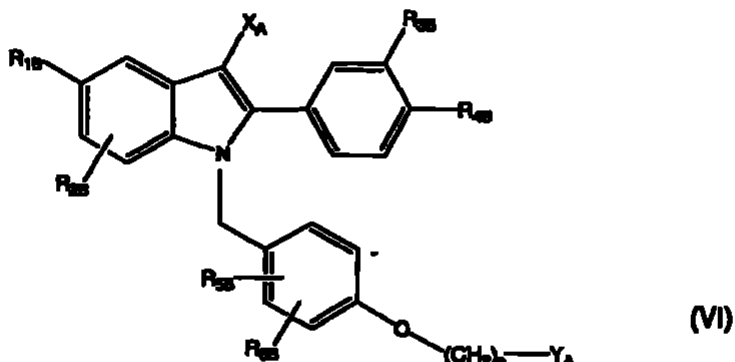
13. A pharmaceutical composition as claimed in claim 1 wherein said estrogen agonist / antagonist is selected from the group consisting of tamoxifen, 4-hydroxy tamoxifen, raloxifene, toremifene, centchroman, idoxifene, 6-(4-hydroxy-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-naphthalen-2-ol, (4-[2-(2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-ethoxy]-phenyl)-[6-hydroxy-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzo[b]thiophen-3-yl]-methanone, EM-652, EM-800, and optical or geometric isomers thereof; and nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts, and prodrugs thereof.

14. A pharmaceutical composition as claimed in claim 1 wherein said estrogen agonist / antagonist is a compound selected from the formulas V or VI:



(V)

204
/ 207



wherein:

R_{18} is selected from H, OH, $-O-C(O)-C_1-C_{12}$ alkyl (straight chain or branched), $-O-C_1-C_{12}$ alkyl (straight chain or branched or cyclic), or halogens or C_1-C_4 halogenated ethers,

R_{28} , R_{28} , R_{28} , R_{28} , and R_{28} are independently selected from H, OH, $-O-C(O)-C_1-C_{12}$ (straight chain or branched), $-O-C_1-C_{12}$ (straight chain or branched or cyclic), halogens, or C_1-C_4 halogenated ethers, cyano, C_1-C_6 alkyl (straight chain or branched), or trifluoromethyl, with the proviso that, when R_{18} is H, R_{28} is not OH;

X_A is selected from H, C_1-C_6 alkyl, cyano, nitro, trifluoromethyl, and halogen;

s is 2 or 3;

Y_A is the moiety:



wherein:

a) R_{78} and R_{28} are independently selected from the group of H, C_1-C_6 alkyl, or phenyl optionally substituted by CN, C_1-C_6 alkyl (straight chain or branched), C_1-C_6 alkoxy (straight chain or branched), halogen, $-OH$, $-CF_3$, or $-OCF_3$; or

CH
CO
F
CO
CO
W
RU
LW

●

FU
CH
CO
CO


 משרד החינוך


 משרד החינוך

f) R_{7b} and R_{8b} are concatenated to form a saturated bicyclic heterocycle containing from 6-12 carbon atoms either bridged or fused and containing one nitrogen

206

heteroatom, the heterocycle being optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyl, halo, C₁-C₄ alkyl, trihalomethyl, C₁-C₄ alkoxy, trihalomethoxy, C₁-C₄ acyloxy, C₁-C₄ alkylthio, C₁-C₄ alkylsulfinyl, C₁-C₄ alkylsulfonyl, hydroxy (C₁-C₄)alkyl, -CO₂ H, -CN, - CONHR_{1B}, - NH₂, -NH(C₁-C₄ alkyl), -N(C₁-C₄ alkyl)₂, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂, or phenyl optionally substituted with 1-3 (C₁-C₄) alkyl; or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt or prodrug thereof.

15. A pharmaceutical composition as claimed in claim 1 wherein said statin is a member selected from the group consisting of simvastatin, pravastatin, cerivastatin, mevastatin, fluvastatin, velostatin, fluvastatin, dalvastatin, dihydrocompactin, compactin, lovastatin, atorvastatin, bervastatin, NK-104, ZD-4522 and optical or geometric isomers thereof; and nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts, and prodrugs thereof.

15. A pharmaceutical composition as claimed in claim 2 wherein said statin is a member selected from the group consisting of simvastatin, pravastatin, cerivastatin, mevastatin, fluvastatin, velostatin, fluvastatin, dalvastatin, dihydrocompactin, compactin, lovastatin, atorvastatin, bervastatin, NK-104, ZD-4522 and optical or geometric isomers thereof; and nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts, and prodrugs thereof.

16. A pharmaceutical composition as claimed in claim 6 wherein said statin is a member selected from the group consisting of simvastatin, pravastatin, cerivastatin, mevastatin, fluvastatin, velostatin, fluvastatin, dalvastatin, dihydrocompactin, compactin, lovastatin, atorvastatin, bervastatin, NK-104, ZD-4522 and optical or geometric isomers thereof; and nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts, and prodrugs thereof.

17. A pharmaceutical composition as claimed in claim 13 wherein said statin is a member selected from the group consisting of simvastatin, pravastatin, cerivastatin, mevastatin, fluvastatin, velostatin, fluvastatin, dalvastatin, dihydrocompactin, compactin, lovastatin, atorvastatin, bervastatin, NK-104, ZD-4522

01
02
03
04
05
06
07
08
09
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000

卷

- 19. A method as claimed in claim 18 wherein said estrogen agonist / antagonist is a compound of formula (I):**



A is selected from CH₂ and NR:

Y is

- (a) phenyl, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R⁴;
- (b) naphthyl, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R⁴;
- (c) C₃-C₈ cycloalkyl, optionally substituted with 1-2 substituents independently selected from R⁴;
- (d) C₃-C₈ cycloalkenyl, optionally substituted with 1-2 substituents independently selected from R⁴;

208

208

(e) a five membered heterocycle containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NR²- and -S(O)_n-, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R⁴;

(f) a six membered heterocycle containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NR²- and -S(O)_n-, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R⁴; or

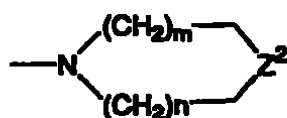
(g) a bicyclic ring system consisting of a five or six membered heterocyclic ring fused to a phenyl ring, said heterocyclic ring containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NR²- and -S(O)_n-, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R⁴;

Z¹ is

- (a) -(CH₂)_p W(CH₂)_q;
- (b) -O(CH₂)_p CR²R³-;
- (c) -O(CH₂)_p W(CH₂)_q;
- (d) -OCHR²CHR³-; or
- (e) -SCHR²CHR³-;

G is

- (a) -NR⁷R⁸;

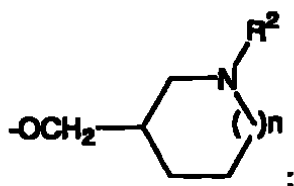


- (b)

wherein n is 0, 1 or 2; m is 1, 2 or 3; Z² is -NH-, -O-, -S-, or -CH₂-;

optionally fused on adjacent carbon atoms with one or two phenyl rings and, optionally independently substituted on carbon with one to three substituents and, optionally, independently on nitrogen with a chemically suitable substituent selected from R⁴; or

(c) a bicyclic amine containing five to twelve carbon atoms, either bridged or fused and optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R⁴; or

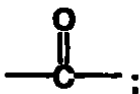


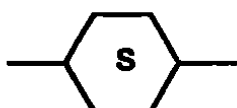
Z¹ and G in combination may be

W is

209

210

- (a) $-\text{CH}_2-$;
- (b) $-\text{CH}=\text{CH}-$;
- (c) $-\text{O}-$;
- (d) $-\text{NR}^2-$;
- (e) $-\text{S}(\text{O})_m-$;
- (f) ;
- (g) $-\text{CR}^2(\text{OH})-$;
- (h) $-\text{CONR}^2-$;
- (i) $-\text{NR}^2\text{CO}-$;

- (j) ; or
- (k) $-\text{C}=\text{C}-$;

R is hydrogen or $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl;

R^2 and R^3 are independently

- (a) hydrogen; or
- (b) $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl;

R^4 is

- (a) hydrogen;
- (b) halogen;
- (c) $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl;
- (d) $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxy;
- (e) $\text{C}_1\text{-C}_4$ acyloxy;
- (f) $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkylthio;
- (g) $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkylsulfinyl;
- (h) $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkylsulfonyl;
- (i) hydroxy ($\text{C}_1\text{-C}_4$) alkyl;
- (j) aryl ($\text{C}_1\text{-C}_4$) alkyl;
- (k) $-\text{CO}_2\text{H}$;
- (l) $-\text{CN}$;
- (m) $-\text{CONHOR}$;
- (n) $-\text{SO}_2\text{NHR}$;
- (o) $-\text{NH}_2$;

210
1/2

- (p) C₁-C₄ alkylamino;
- (q) C₁-C₄ dialkylamino;
- (r) -NHSO₂R;
- (s) -NO₂;
- (t) -aryl; or
- (u) -OH;

R⁵ and R⁶ are independently C₁-C₂₀ alkyl or together form a C₃-C₁₀ carbocyclic ring;

R⁷ and R⁸ are independently

- (a) phenyl;
- (b) a C₃-C₁₀ carbocyclic ring, saturated or unsaturated;
- (c) a C₃-C₁₀ heterocyclic ring containing up to two heteroatoms, selected from -O-, -N- and -S-;

- (d) H;
- (e) C₁-C₈ alkyl; or
- (f) form a 3 to 8 membered nitrogen containing ring with R⁶ or R⁷;

R⁷ and R⁸ in either linear or ring form may optionally be substituted with up to three substituents independently selected from C₁-C₈ alkyl, halogen, alkoxy, hydroxy and carboxy;

a ring formed by R⁷ and R⁸ may be optionally fused to a phenyl ring;

e is 0, 1 or 2;

m is 1, 2 or 3;

n is 0, 1 or 2;

p is 0, 1, 2 or 3;

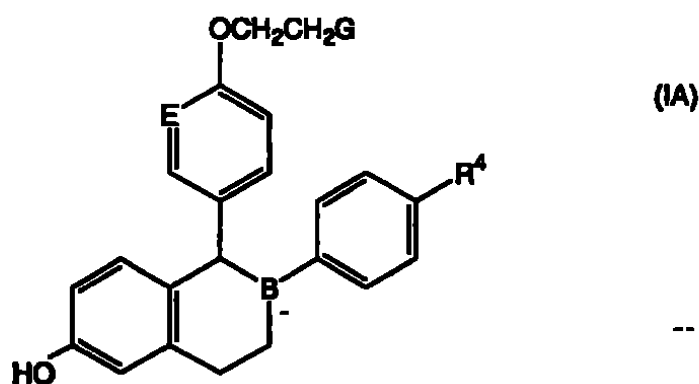
q is 0, 1, 2 or 3;

or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt, or a prodrug thereof.

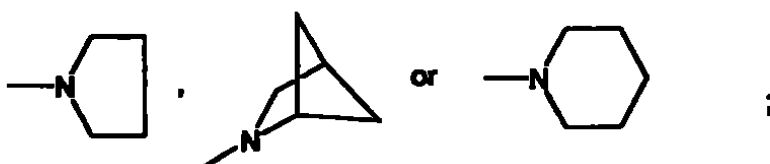
20. A method as claimed in claim 19 wherein the estrogen agonist / antagonist is a compound of formula (IA):

50188927 12500

211



wherein G is



R^4 is H, OH, F, or Cl; and B and E are independently selected from CH and N or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt, or a prodrug thereof.

21. A method as claimed in claim 20 wherein the estrogen agonist / antagonist is selected from the group consisting of

cis-6-(4-fluoro-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol,

(-)-*cis*-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol,

cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol,

cis-1-[6'-pyrrolidinoethoxy-3'-pyridyl]-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene,

1-(4'-pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-(4'-fluorophenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline,

cis-6-(4-hydroxyphenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol,

1-(4'-pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, and optical or geometric isomers thereof; and nontoxic

50199727.12300

2/2
2/2

pharmacologically acceptable acid addition salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts, and prodrugs thereof.

22. A method as claimed in claim 21 wherein the compound is cis-6-(4-fluoro phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt, or a prodrug thereof.

23. A method as claimed in claim 21 wherein the compound is (-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt, or a prodrug thereof.

24. A method as claimed in claim 21 wherein the compound is cis-6-phenyl-5-[4-2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt, or a prodrug thereof.

25. A method as claimed in claim 21 wherein the compound is cis-1-[6'-pyrrolidinoethoxy-3'-pyridyl]-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt, or a prodrug thereof.

26. A method as claimed in claim 21 wherein the compound is 1-(4'-pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-(4'-fluorophenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt, or a prodrug thereof.

27. A method as claimed in claim 21 wherein the compound is cis-6-(4-hydroxyphenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt, or a prodrug thereof.

COPIES

12500

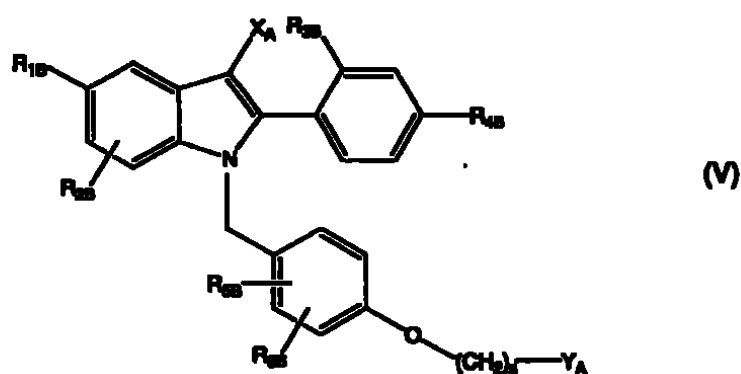
213
217

28. A method as claimed in claim 21 wherein the compound is 1-(4'-pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt, or a prodrug thereof.

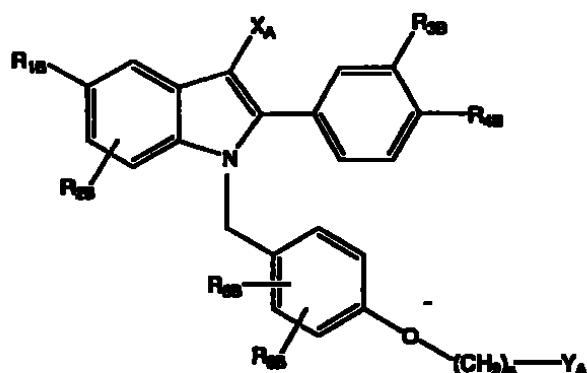
29. A method as claimed in claim 23 wherein the estrogen agonist / antagonist is in the form of a D-tartrate salt.

30. A method as claimed in claim 18 wherein said estrogen agonist / antagonist is selected from the group consisting of tamoxifen, 4-hydroxy tamoxifen, raloxifene, toremifene, centchroman, idoxifene, 6-(4-hydroxy-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-naphthalen-2-ol, 4-[2-(2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-ethoxy]-phenyl-[6-hydroxy-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzo[b]thiophen-3-yl]-methanone EM-652, EM-800, and optical or geometric isomers thereof; and nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts, and prodrugs thereof.

31. A method as claimed in claim 18 wherein said estrogen agonist / antagonist is a compound selected from the formulas V or VI:



214
5/7



(VI)

wherein:

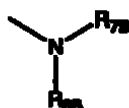
R_{1B} is selected from H, OH, $-O-C(O)-C_1-C_{12}$ alkyl (straight chain or branched), $-O-C_1-C_{12}$ alkyl (straight chain or branched or cyclic), or halogens or C_1-C_4 halogenated ethers,

R_{2B} , R_{3B} , R_{4B} , R_{5B} , and R_{6B} are independently selected from H, OH, $-O-C(O)-C_1-C_{12}$ (straight chain or branched), $-O-C_1-C_{12}$ (straight chain or branched or cyclic), halogens, or C_1-C_4 halogenated ethers, cyano, C_1-C_6 alkyl (straight chain or branched), or trifluoromethyl, with the proviso that, when R_{1B} is H, R_{2B} is not OH;

X_A is selected from H, C_1-C_6 alkyl, cyano, nitro, trifluoromethyl, and halogen;

s is 2 or 3;

Y_A is the moiety:



wherein:

a) R_{7B} and R_{8B} are independently selected from the group of H, C_1-C_6 alkyl, or phenyl optionally substituted by CN, C_1-C_6 alkyl (straight chain or branched), C_1-C_6 alkoxy (straight chain or branched), halogen, $-OH$, $-CF_3$, or $-OCF_3$; or

b) R_{7B} and R_{8B} are concatenated to form a five-membered saturated heterocycle containing one nitrogen heteroatom, the heterocycle being optionally substituted with

601897223 42600

[illegible]

d) R_{7a} and R_{8a} are concatenated to form a seven-membered saturated heterocycle containing one nitrogen heteroatom, the heterocycle being optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyl, halo, C_1 - C_4 alkyl, trihalomethyl, C_1 - C_4 alkoxy, trihalomethoxy, C_1 - C_4 acyloxy, C_1 - C_4 alkylthio, C_1 - C_4 alkylsulfenyl, C_1 - C_4 alkylsulfonyl, hydroxy (C_1 - C_4)alkyl, $-CO_2H$, $-CN$, $-CONHR_{1b}$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-N(C_1-C_4 \text{ alkyl})_2$, $-NHSO_2 R_{1b}$, $-NHCOR_{1b}$, $-NO_2$, or phenyl optionally substituted with 1-3 (C_1 - C_4)alkyl; or

e) R_{7B} and R_{8B} are concatenated to form an eight-membered saturated heterocycle containing one nitrogen heteroatom, the heterocycle being optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyl, halo, C_1 - C_4 alkyl, trihalomethyl, C_1 - C_4 alkoxy, trihalomethoxy, C_1 - C_4 acyloxy, C_1 - C_4 alkylthio, C_1 - C_4 alkylsulfinyl, C_1 - C_4 alkylsulfonyl, hydroxy (C_1 - C_4)alkyl, - CO_2H , -CN, -CONHR₁, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 alkyl), -N(C_1 - C_4 alkyl)₂, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂, or phenyl optionally substituted with 1-3 (C_1 - C_4)alkyl; or

f) R_{7a} and R_{8a} are concatenated to form a saturated bicyclic heterocycle containing from 6-12 carbon atoms either bridged or fused and containing one nitrogen heteroatom, the heterocycle being optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyl, halo, C_1-C_4

216
7/7

alkyl, trihalomethyl, C₁-C₄ alkoxy, trihalomethoxy, C₁-C₄ acyloxy, C₁-C₄ alkylthio, C₁-C₄ alkylsulfinyl, C₁-C₄ alkylsulfonyl, hydroxy (C₁-C₄)alkyl, -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alkyl), -N(C₁-C₄ alkyl)₂, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂, or phenyl optionally substituted with 1-3 (C₁-C₄) alkyl; or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt or prodrug thereof.

32. A method as claimed in claim 18 wherein said statin is a member selected from the group consisting of simvastatin, pravastatin, cerivastatin, mevastatin, flindostatin, velostatin, fluvastatin, dalvastatin, dihydrocompactin, compactin, lovastatin, atorvastatin, bervastatin, NK-104, ZD-4522 and optical or geometric isomers thereof; and nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts, and prodrugs thereof.

33. A method as claimed in claim 20 wherein said statin is a member selected from the group consisting of simvastatin, pravastatin, cerivastatin, mevastatin, flindostatin, velostatin, fluvastatin, dalvastatin, dihydrocompactin, compactin, lovastatin, atorvastatin, bervastatin, NK-104, ZD-4522 and optical or geometric isomers thereof; and nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts, and prodrugs thereof.

34. A method as claimed in claim 24 wherein said statin is a member selected from the group consisting of simvastatin, pravastatin, cerivastatin, mevastatin, flindostatin, velostatin, fluvastatin, dalvastatin, dihydrocompactin, compactin, lovastatin, atorvastatin, bervastatin, NK-104, ZD-4522 and optical or geometric isomers thereof; and nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts, and prodrugs thereof.

35. A method as claimed in claim 31 wherein said statin is a member selected from the group consisting of simvastatin, pravastatin, cerivastatin, mevastatin, flindostatin, velostatin, fluvastatin, dalvastatin, dihydrocompactin, compactin, lovastatin, atorvastatin, bervastatin, NK-104, ZD-4522 and optical or geometric

EN
C
1
C
C
C
C
C
C

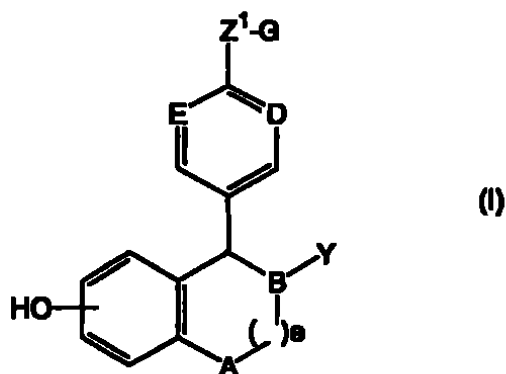
1
C
C
C
C
C
C

20
 21
 22
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29
 30
 31
 32
 33
 34
 35
 36
 37
 38
 39
 40
 41
 42
 43
 44
 45
 46
 47
 48
 49
 50
 51
 52
 53
 54
 55
 56
 57
 58
 59
 60
 61
 62
 63
 64
 65
 66
 67
 68
 69
 70
 71
 72
 73
 74
 75
 76
 77
 78
 79
 80
 81
 82
 83
 84
 85
 86
 87
 88
 89
 90
 91
 92
 93
 94
 95
 96
 97
 98
 99
 100
 101
 102
 103
 104
 105
 106
 107
 108
 109
 110
 111
 112
 113
 114
 115
 116
 117
 118
 119
 120
 121
 122
 123
 124
 125
 126
 127
 128
 129
 130
 131
 132
 133
 134
 135
 136
 137
 138
 139
 140
 141
 142
 143
 144
 145
 146
 147
 148
 149
 150
 151
 152
 153
 154
 155
 156
 157
 158
 159
 160
 161
 162
 163
 164
 165
 166
 167
 168
 169
 170
 171
 172
 173
 174
 175
 176
 177
 178
 179
 180
 181
 182
 183
 184
 185
 186
 187
 188
 189
 190
 191
 192
 193
 194
 195
 196
 197
 198
 199
 200
 201
 202
 203
 204
 205
 206
 207
 208
 209
 210
 211
 212
 213
 214
 215
 216
 217
 218
 219
 220
 221
 222
 223
 224
 225
 226
 227
 228
 229
 230
 231
 232
 233
 234
 235
 236
 237
 238
 239
 240
 241
 242
 243
 244
 245
 246
 247
 248
 249
 250
 251
 252
 253
 254
 255
 256
 257
 258
 259
 260
 261
 262
 263
 264
 265
 266
 267
 268
 269
 270
 271
 272
 273
 274
 275
 276
 277
 278
 279
 280
 281
 282
 283
 284
 285
 286
 287
 288
 289
 290
 291
 292
 293
 294
 295
 296
 297
 298
 299
 300
 301
 302
 303
 304
 305
 306
 307
 308
 309
 310
 311
 312
 313
 314
 315
 316
 317
 318
 319
 320
 321
 322
 323
 324
 325
 326
 327
 328
 329
 330
 331
 332
 333
 334
 335
 336
 337
 338
 339
 340
 341
 342
 343
 344
 345
 346
 347
 348
 349
 350
 351
 352
 353
 354
 355
 356
 357
 358
 359
 360
 361
 362
 363
 364
 365
 366
 367
 368
 369
 370
 371
 372
 373
 374
 375
 376
 377
 378
 379
 380
 381
 382
 383
 384
 385
 386
 387
 388
 389
 390
 391
 392
 393
 394
 395
 396
 397
 398
 399
 400
 401
 402
 403
 404
 405
 406
 407
 408
 409
 410
 411
 412
 413
 414
 415
 416
 417
 418
 419
 420
 421
 422
 423
 424
 425
 426
 427
 428
 429
 430
 431
 432
 433
 434
 435
 436
 437
 438
 439
 440
 441
 442
 443
 444
 445
 446
 447
 448
 449
 450
 451
 452
 453
 454
 455
 456
 457
 458
 459
 460
 461
 462
 463
 464
 465
 466
 467
 468
 469
 470
 471
 472
 473
 474
 475
 476
 477
 478
 479
 480
 481
 482
 483
 484
 485
 486
 487
 488
 489
 490
 491
 492
 493
 494
 495
 496
 497
 498
 499
 500
 501
 502
 503
 504
 505
 506
 507
 508
 509
 510
 511
 512
 513
 514
 515
 516
 517
 518
 519
 520
 521
 522
 523
 524
 525
 526
 527
 528
 529
 530
 531
 532
 533
 534
 535
 536
 537
 538
 539
 540
 541

37. A kit for use by a consumer to promote bone formation and/or prevent bone loss or lower blood cholesterol or to treat subjects presenting with symptoms of cardiac risk, said kit comprising:

- a) an estrogen agonist / antagonist;
- b) a statin; and
- c) instructions describing a method of using the estrogen agonist / antagonist and statin to promote bone formation and/or prevent bone loss or lower blood cholesterol or to treat subjects presenting with symptoms of cardiac risk.

38. A kit as claimed in claim 37 wherein said estrogen agonist / antagonist is a compound of formula (I):



A is selected from CH₂ and NR;

B, D and E are independently selected from CH and N;

Yb

218
7/12

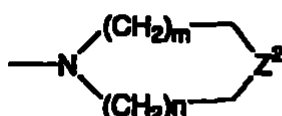
- (a) phenyl, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4 ;
- (b) naphthyl, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4 ;
- (c) C_3-C_8 cycloalkyl, optionally substituted with 1-2 substituents independently selected from R^4 ;
- (d) C_3-C_8 cycloalkenyl, optionally substituted with 1-2 substituents independently selected from R^4 ;
- (e) a five membered heterocycle containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NR²- and -S(O)_n-, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4 ;
- (f) a six membered heterocycle containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NR²- and -S(O)_n-, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4 ; or
- (g) a bicyclic ring system consisting of a five or six membered heterocyclic ring fused to a phenyl ring, said heterocyclic ring containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NR²- and -S(O)_n-, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4 ;

Z¹ is

- (a) $-(CH_2)_p W(CH_2)_q$;
- (b) $-O(CH_2)_p CR^5R^6$;
- (c) $-O(CH_2)_p W(CH_2)_q$;
- (d) $-OCHR^2CHR^3$;
- (e) $-SCHR^2CHR^3$;

G is

- (a) $-NR^7R^8$;



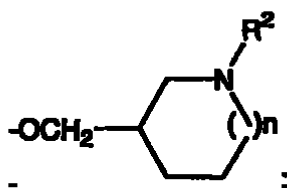
- (b)

wherein n is 0, 1 or 2; m is 1, 2 or 3; Z² is -NH-, -O-, -S-, or -CH₂-;

optionally fused on adjacent carbon atoms with one or two phenyl rings and, optionally independently substituted on carbon with one to three substituents and, optionally, independently on nitrogen with a chemically suitable substituent selected from R^4 ; or

219
728

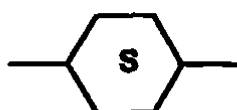
(c) a bicyclic amine containing five to twelve carbon atoms, either bridged or fused and optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4 ; or



Z^1 and G in combination may be -

W is

- (a) $-CH_2-$;
- (b) $-CH=CH-$;
- (c) $-O-$;
- (d) $-NR^2-$;
- (e) $-S(O)_m-$;
- (f) $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$;
- (g) $-CR^2(OH)-$;
- (h) $-CONR^2-$;
- (i) $-NR^2CO-$;



- (j) ; or
- (k) $-C\equiv C-$;

R is hydrogen or C_1-C_8 alkyl;

R^2 and R^3 are independently

- (a) hydrogen; or
- (b) C_1-C_8 alkyl;

R^4 is

- (a) hydrogen;
- (b) halogen;
- (c) C_1-C_8 alkyl;
- (d) C_1-C_8 alkoxy;
- (e) C_1-C_8 acyloxy;
- (f) C_1-C_8 alkylthio;

50188923 12600

220
2/2

- (g) C₁-C₄ alkylsulfinyl;
- (h) C₁-C₄ alkylsulfonyl;
- (i) hydroxy (C₁-C₄)alkyl;
- (j) aryl (C₁-C₄)alkyl;
- (k) -CO₂H;
- (l) -CN;
- (m) -CONHOR;
- (n) -SO₂NHR;
- (o) -NH₂;
- (p) C₁-C₄ alkylamino;
- (q) C₁-C₄ dialkylamino;
- (r) -NHSO₂R;
- (s) -NO₂;
- (t) -aryl; or
- (u) -OH;

R⁵ and R⁶ are independently C₁-C₈ alkyl or together form a C₃-C₁₀ carbocyclic ring;

R⁷ and R⁸ are independently

- (a) phenyl;
- (b) a C₃-C₁₀ carbocyclic ring, saturated or unsaturated;
- (c) a C₃-C₁₀ heterocyclic ring containing up to two heteroatoms, selected from -O-, -N- and -S-;
- (d) H;
- (e) C₁-C₈ alkyl; or
- (f) form a 3 to 8 membered nitrogen containing ring with R⁵ or R⁶;

R⁶;

R⁷ and R⁸ in either linear or ring form may optionally be substituted with up to three substituents independently selected from C₁-C₈ alkyl, halogen, alkoxy, hydroxy and carboxy;

a ring formed by R⁷ and R⁸ may be optionally fused to a phenyl ring;

e is 0, 1 or 2;

m is 1, 2 or 3;

n is 0, 1 or 2;

p is 0, 1, 2 or 3;

00189723

12500

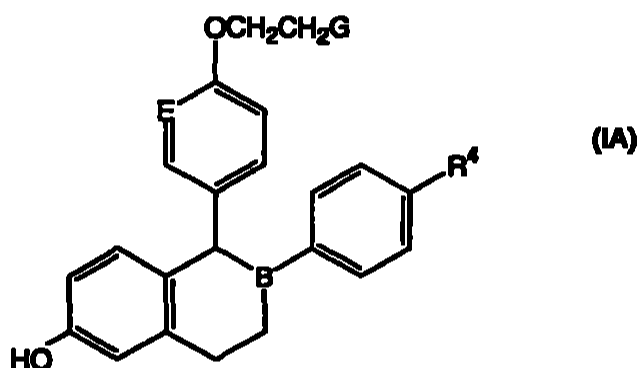
221/22

q is 0, 1, 2 or 3;

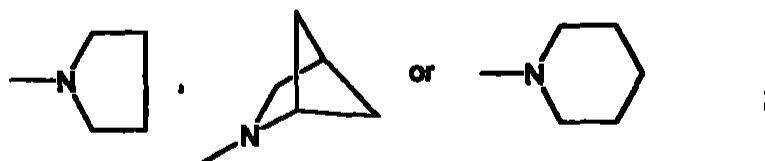
or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester or quaternary ammonium salt, or a prodrug thereof.

39. A kit as claimed in claim 37 wherein the instructions further indicate that the estrogen agonist / antagonist substantially reduces the concomitant liability of adverse effects associated with estrogen administration.

40. A kit as claimed in claim 38 wherein the estrogen agonist / antagonist is a compound of formula (IA):



wherein G is



R^4 is H, OH, F, or Cl; and B and E are independently selected from CH and N or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester or quaternary ammonium salt, or a prodrug thereof.

50188723 12500

CN
 CO
 FU
 CO
 CO
 FU
 LU
 FU
 FU
 CN
 CO
 CO

de-6-(4-fluoro-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-

(-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-

cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,8,7,8-tetrahydro-

cis-1-[6'-pyrrolidinoethoxy-3'-pyridyl]-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-

1-(4'-pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-(4"-fluorophenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-

cl-8-(4-hydroxyphenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-

1-(4'-pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-

A kit as claimed in claim 41 wherein the compound is (-)-cis-6-phenyl-5-[4-

A kit as claimed in 42 wherein the estrogen agonist / antagonist is in the

A kit as claimed in claim 37 wherein said estrogen agonist / antagonist is

and from the group consisting of tamoxifen, 4-hydroxy tamoxifen, raloxifene,

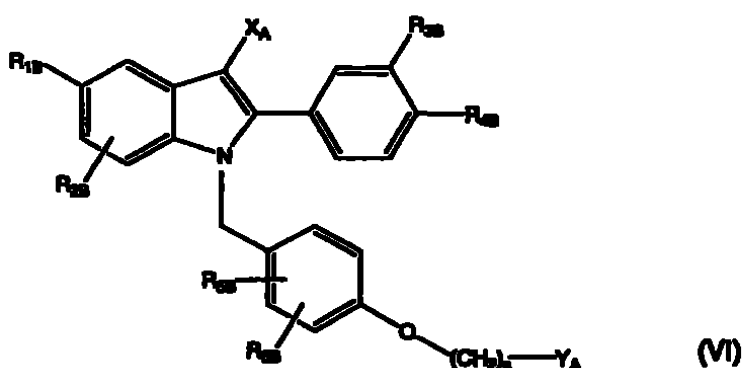
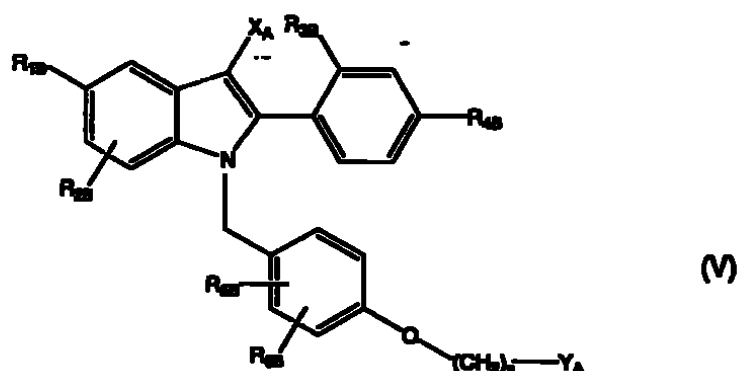
ene, centchroman, kloxifene, 6-(4-hydroxy-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-

oxy-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzo[b]thiophen-3-yl)-methanone EM-652, EM-800

223
224

acceptable acid addition salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts, and prodrugs thereof.

45. A kit as claimed in claim 37 wherein said estrogen agonist / antagonist is a compound selected from the formulas V or VI:



wherein

R_{19} is selected from H, OH, $-O-C(O)-C_1-C_{12}$ alkyl (straight chain or branched), $-O-C_1-C_{12}$ alkyl (straight chain or branched or cyclic), or halogens or C_1-C_4 halogenated ethers,

R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , and R_{24} are independently selected from H, OH, $-O-C(O)-C_1-C_{12}$ (straight chain or branched), $-O-C_1-C_{12}$ (straight chain or branched or cyclic),

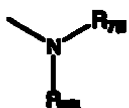
50188723 12600

halogens, or C₁-C₄ halogenated ethers, cyano, C₁-C₆ alkyl (straight chain or branched), or trifluoromethyl, with the proviso that, when R_{1B} is H, R_{2B} is not OH;

X_A is selected from H, C₁-C₆ alkyl, cyano, nitro, trifluoromethyl, and halogen;

s is 2 or 3;

Y_A is the moiety:



wherein:

a) R_{7B} and R_{8B} are independently selected from the group of H, C₁-C₆ alkyl, or phenyl optionally substituted by CN, C₁-C₆ alkyl (straight chain or branched), C₁-C₆ alkoxy (straight chain or branched), halogen, -OH, -CF₃, or -OCF₃; or

b) R_{7B} and R_{8B} are concatenated to form a five-membered saturated heterocycle containing one nitrogen heteroatom, the heterocycle being optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyl, halo, C₁-C₄ alkyl, trihalomethyl, C₁-C₄ alkoxy, trihalomethoxy, C₁-C₄ acyloxy, C₁-C₄ alkylthio, C₁-C₄ alkylsulfinyl, C₁-C₄ alkylsulfonyl, hydroxy (C₁-C₄)alkyl, -CO₂H, -CN-, -CONHR_{1B}, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alkyl), -N(C₁-C₄ alkyl)₂, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂, or phenyl optionally substituted with 1-3 (C₁-C₄)alkyl; or

c) R_{7B} and R_{8B} are concatenated to form a six-membered saturated heterocycle containing one nitrogen heteroatom, the heterocycle being optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyl, halo, C₁-C₄ alkyl, trihalomethyl, C₁-C₄ alkoxy, trihalomethoxy, C₁-C₄ acyloxy, C₁-C₄ alkylthio, C₁-C₄ alkylsulfinyl, C₁-C₄ alkylsulfonyl, hydroxy (C₁-C₄)alkyl, -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alkyl), -N(C₁-C₄ alkyl)₂, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂, or phenyl optionally substituted with 1-3 (C₁-C₄)alkyl; or

d) R_{7B} and R_{8B} are concatenated to form a seven-membered saturated heterocycle containing one nitrogen heteroatom, the heterocycle being optionally substituted with

225
727

1-3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyl, halo, C₁-C₄ alkyl, trihalomethyl, C₁-C₄ alkoxy, trihalomethoxy, C₁-C₄ acyloxy, C₁-C₄ alkylthio, C₁-C₄ alkylsulfinyl, C₁-C₄ alkylsulfonyl, hydroxy (C₁-C₄)alkyl, -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alkyl), -N(C₁-C₄ alkyl)₂, -NHSO₂ R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ or phenyl optionally substituted with 1-3 (C₁-C₄)alkyl; or

e) R_{7B} and R_{8B} are concatenated to form an eight-membered saturated heterocycle containing one nitrogen heteroatom, the heterocycle being optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyl, halo, C₁-C₄ alkyl, trihalomethyl, C₁-C₄ alkoxy, trihalomethoxy, C₁-C₄ acyloxy, C₁-C₄ alkylthio, C₁-C₄ alkylsulfinyl, C₁-C₄ alkylsulfonyl, hydroxy (C₁-C₄)alkyl, -CO₂H, -CN, -CONHR₁, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alkyl), -N(C₁-C₄ alkyl)₂, -NHSO₂ R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ or phenyl optionally substituted with 1-3 (C₁-C₄)alkyl; or

f) R_{7B} and R_{8B} are concatenated to form a saturated bicyclic heterocycle containing from 6-12 carbon atoms either bridged or fused and containing one nitrogen heteroatom, the heterocycle being optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyl, halo, C₁-C₄ alkyl, trihalomethyl, C₁-C₄ alkoxy, trihalomethoxy, C₁-C₄ acyloxy, C₁-C₄ alkylthio, C₁-C₄ alkylsulfinyl, C₁-C₄ alkylsulfonyl, hydroxy (C₁-C₄)alkyl, -CO₂ H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alkyl), -N(C₁-C₄ alkyl)₂, -NHSO₂ R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ or phenyl optionally substituted with 1-3 (C₁-C₄) alkyl; or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt or prodrug thereof.

46. A kit as claimed in claim 37 wherein said statin is a member selected from the group consisting of simvastatin, pravastatin, cerivastatin, mevastatin, flindostatin, velostatin, fluvastatin, dalvastatin, dihydrocompactin, compactin, lovastatin, atorvastatin, bervastatin, NK-104, ZD-4522 and optical or geometric isomers thereof; and nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts, and prodrugs thereof.

47. A kit as claimed in claim 38 wherein said statin is a member selected from the group consisting of simvastatin, pravastatin, cerivastatin, mevastatin,

CO 1 000 000 000

1 2 3 4 5 6 7 8 9 0

ቅርንጫፍ

53. A method as claimed in claim 19 wherein said method is substantially free of the concomitant liability of adverse effects associated with estrogen administration.

227 27

54. A method as claimed in claim 32 wherein said method is substantially free of the concomitant liability of adverse effects associated with estrogen administration.

50188923 12600

228
b22

ABSTRACT

This invention relates to methods, pharmaceutical compositions and kits useful in promoting bone formation and/or preventing bone loss and lowering blood cholesterol. The compositions are comprised of an estrogen agonist / antagonist as a first active component and a statin as a second active component and a pharmaceutically acceptable vehicle, carrier or diluent. The compositions and methods of treatment are effective while substantially reducing the concomitant liability of adverse effects associated with estrogen administration.

60188723 • 12600

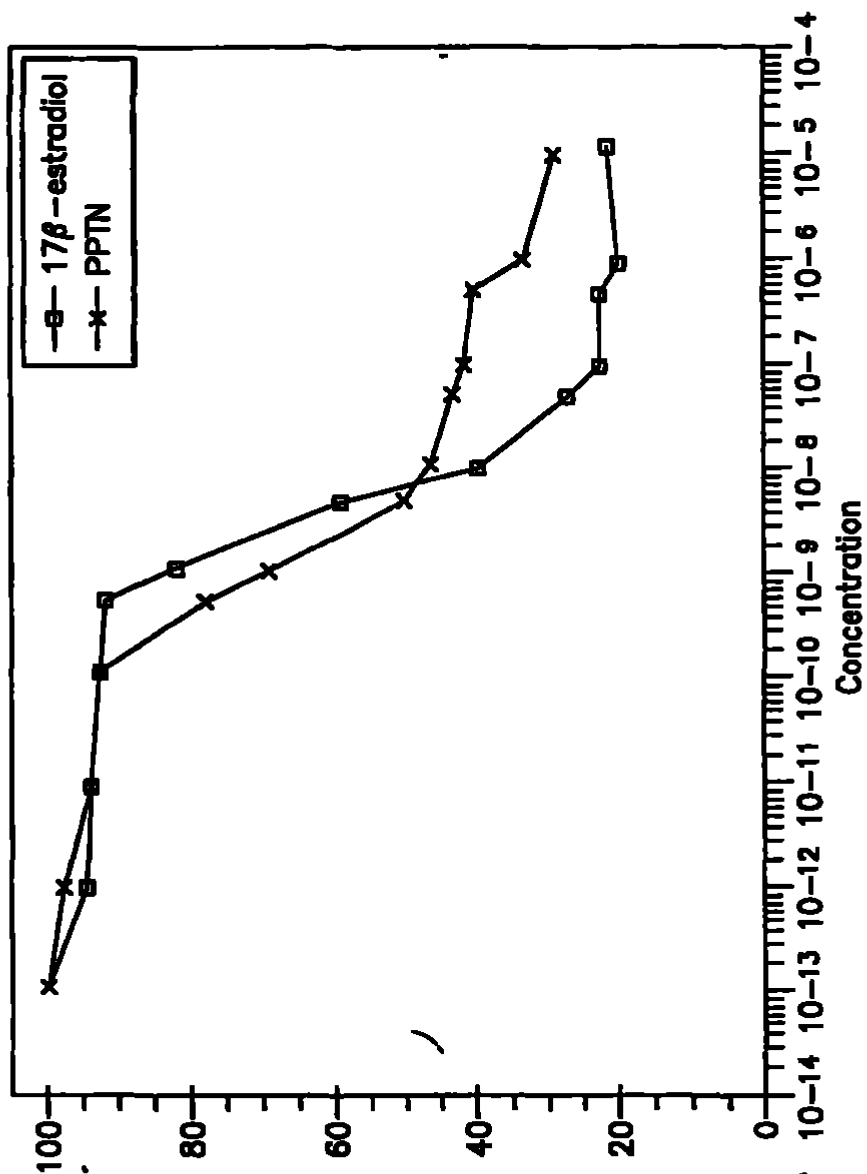
229

1/1

229

229

00927 22088109



PATRICIA NOCH MORENO
INGLES Y EL MAN
c. Cartagena, 113
Tel. 5195960 - MADRID

280
767

A QUIENES LES SEAN PRESENTADOS ESTOS DOCUMENTOS:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

La Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

20 de septiembre de 2000

POR LA PRESENTE CERTIFICO QUE EL DOCUMENTO ADJUNTO ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA MAS ADELANTE, A LA QUE LE FUE OTORGADA FECHA DE PRESENTACION AL CUMPLIR LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS EN EL ARTICULO 111 TITULO 35 DEL CODIGO DE LOS ESTADOS UNIDOS, Y QUE OBRA EN EL REGISTRO DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS.

NUMERO DE SOLICITUD: 60/205,327

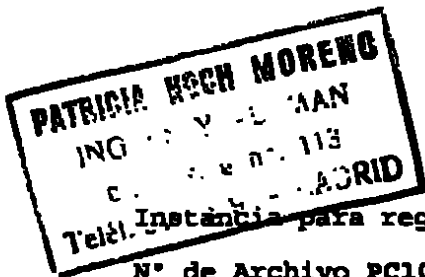
FECHA DE PRESENTACION: 21 de abril de 2000

Por delegación del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

R. BLAKENEY

Oficial de certificaciones



231

231

IMPRES DE SOLICITUD PROVISIONAL

Instancia para registrar una SOLICITUD PROVISIONAL bajo CFR 37 1.53(b) (2).

N° de Archivo PC106338WC Escriba una cruz (+) en esta casilla ±

2° Apellido	1er Apellido	Inicial	Residencia (ciudad y estado o país)
Thompson	David	D.	Gales Ferry, CT
Day	Wesley	W.	Old Lyme, CT
Lee	Andrew	G.	Old Lyme, CT

TITULO DE LA INVENCION (máximo 280 caracteres)

COMPOSICIONES Y PROCEDIMIENTOS PARA TRATAR LA OSTEOPOROSIS Y REDUCIR EL COLESTEROL

DIRECCION PARA LA CORRESPONDENCIA

Gregg C. Benson
Pfizer Inc.
Patent Department, MS 4519
Eastern Point Road, Groton, CT 06340

ANEXOS DE LA SOLICITUD (Revisar todas los aplicables)

☒ Descripción,	44
☒ Reivindicaciones,	20
☒ Dibujos	Núm. hojas 1
☒ Otros (especificar)	Resumen, 1 página

FORMA DE PAGO (señalar una de las opciones)

☐ Se adjunta cheque o pago en metálico para cubrir tasas solicitud provisional	IMPORTE TASAS SOLICITUD PROVISIONAL (\$) \$150
☒ El Comisionado está autorizado para cargar las tasas de solicitud en la Cuenta número 16-1445	

La invención fue realizada por una agencia del Gobierno de los Estados Unidos o bajo contrato con una agencia del Gobierno de los Estados Unidos

☒ No

☐ Sí, el nombre de la agencia del Gobierno de los Estados Unidos y el n° de contrato son:

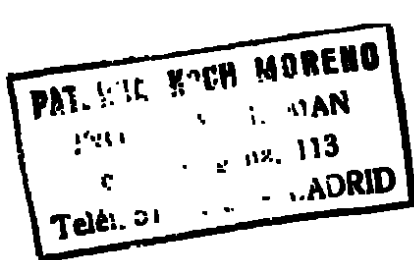
Respetuosamente presentado,
FIRMA (ilegible)
Steven W. Collier

FECHA 21/04/00
N° DE REGISTRO 42,429
(si procede)

☐ Inventores Adicionales es especifican en las hojas adjuntas

UNICAMENTE SOLICITUD PROVISIONAL

CORREO URGENTE N° EK506127326US



232 ~~7~~

PC10633SWC 1
Estados Unidos de América 60/205,327 solicitada el 21-04-2000

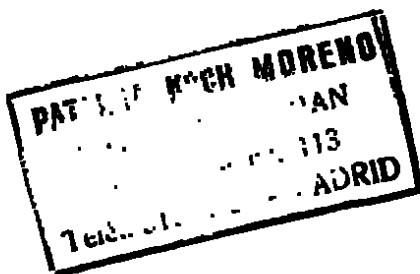
**COMPOSICIONES Y PROCEDIMIENTOS PARA TRATAR LA
OSTEOPOROSIS Y REDUCIR EL COLESTEROL**

AMBITO DE LA INVENCION

5 Esta invención se refiere a composiciones
farmacéuticas que contienen combinaciones de
agonistas/antagonistas de estrógeno y estatinas, y a sales
farmacéuticamente aceptables de éstas, a estuches que
contienen dichas composiciones y a procedimientos de uso
10 de dichas combinaciones para prevenir la pérdida ósea y/o
estimular la formación de hueso y reducir los niveles de
lípidos en sangre. Las combinaciones y procedimientos son
útiles para tratar a sujetos que sufren osteoporosis,
fractura o deficiencia ósea, hiperparatiroidismo primario
15 o secundario, enfermedad periodontales, enfermedad ósea
metastásica, enfermedad ósea osteolítica o que han
experimentado cirugía ortopédica u oral y para el
tratamiento de enfermedades cardiovasculares,
aterosclerosis e hiperlipidemia, o que presentan síntomas
20 de riesgo cardiaco.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El estrógeno altera las concentraciones de lípidos en
suero, los sistemas de coagulación y fibrinolítico,
25 sistemas antioxidantes y la producción de otras moléculas

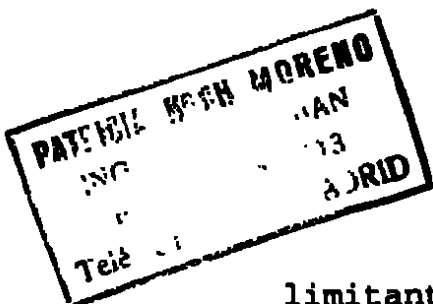


233 4/2

vasoactivas, como óxido nítrico y prostaglandinas, todas las cuales pueden influir en el desarrollo de enfermedades vasculares.

5 Los efectos de la terapia de estrógenos sobre las concentraciones de lípidos en suero pueden ser en gran medida el resultado de efectos mediados por receptor de estrógeno sobre la expresión hepática de genes de apoproteínas. Muchos estudios, incluyendo un gran ensayo
10 aleatorizado y controlado, (The Writing Group for the PEPI Trial, JAMA, 1995, 273:199-208. [Erratum, JAMA 1995, 274:1676]) han documentado que la terapia de estrógenos en mujeres postmenopáusicas reduce las concentraciones de colesterol total en suero y de colesterol de lipoproteínas
15 de baja densidad (LDL), aumenta las concentraciones de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y las concentraciones de triglicéridos, y reduce las concentraciones de lipoproteínas Lp(a) del suero. La expresión hepática de los genes para diversas proteínas de
20 coagulación y fibrinolíticas está también regulada por estrógeno mediante receptores de estrógeno.

Las estatinas inhiben la enzima HMG-CoA reductasa que cataliza la conversión de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) a mevalonato en una etapa temprana y
25

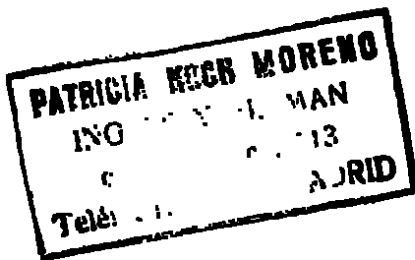


234

limitante de la velocidad en la ruta biosintética del
colesterol. Se cree que este efecto es responsable de que
las estatinas se consideren como potentes agentes
reductores de lípidos. El efecto de formación de hueso de
5 las estatinas puede deberse a su capacidad de aumentar la
velocidad de formación de hueso mediante la estimulación
de factores de crecimiento como la proteína-2 morfogénica
de hueso (BMP-2) (Mundy, G., et al., Science, 1999,
286:1946-1949).

10

La estatinas incluyen compuestos como simvastatina,
descrita en el documento U.S. 4.444.784, pravastatina,
descrita en el documento U.S. 4.346.227, cerivastatina,
descrita en el documento U.S. 5.502.199, mevastatina,
15 descrita en el documento U.S. 3.983.140, velostatina,
descrita en los documentos U.S. 4.448.784 y U.S. 4.450.171,
fluvastatina, descrita en el documento U.S. 4.739.073,
compactina, descrita en el documento U.S. 4.804.770,
lovastatina, descrita en el documento U.S. 4.231.938,
20 dalvastatina, descrita en la Solicitud Europea de Patente
N° de Publicación 738510 A2, fluindostatina, descrita en
la Solicitud Europea de Patente N° de Publicación 363934
A1, atorvastatina, descrita en la Patente de Estados Unidos
N° 4.681.893, atorvastatina calcio, descrita en la Patente
25 de Estados Unidos n° 5.273.995, dihidrocompactina, descrita



235

en el documento U.S. 4.450.171, ZD-4522, descrita en la Patente de Estados Unidos N° 5.260.440, bervastatina, descrita en la Patente de Estados Unidos n° 5.082.859 y NK-104, descrita en la Patente de Estados Unidos n° 5.102.888.

5

Altos niveles de colesterol en sangre y lípidos en sangre son estados implicados con el comienzo de la aterosclerosis. Es bien conocido que los inhibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA) son eficaces en la reducción del nivel de colesterol en plasma sanguíneo, especialmente de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) en humanos (Brown and Goldstein, N. Engl. J. Med., 1981, 305:515-517). Se ha establecido ahora que la reducción de los niveles de LDL-C permite la protección de enfermedades cardíacas coronarias (véase, por ejemplo, The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), Lancet, 1994, 344:1383-89, y Shepherd, J. et al., Prevention of coronary heart disease with prevastatin in men with hypercholesterolemia, N. Engl. J. Med., 1995, 333:1301-07).

La enfermedad cardíaca coronaria es una enfermedad multifactorial en la que la incidencia y gravedad están

afectadas por el perfil de lípidos, la presencia de diabetes y el sexo del sujeto. La incidencia está afectada también por fumar e hipertrofia ventricular izquierda, que es secundaria a la hipertensión. Para reducir significativamente el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria es importante gestionar todo el espectro de riesgos. Por ejemplo, los ensayos de intervención de hipertensión no han conseguido demostrar una completa normalización de la mortalidad cardiovascular debida a enfermedades cardíacas coronarias. El tratamiento con inhibidores de la síntesis del colesterol en pacientes con o sin enfermedad de arterias coronarias reduce la incidencia de morbilidad cardiovascular y el riesgo de mortalidad.

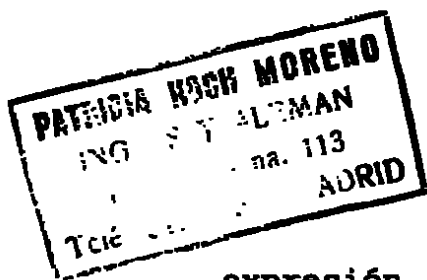
15

La incidencia de enfermedades cardiovasculares difiere significativamente entre hombres y mujeres, en parte debido a diferencias en factores de riesgo y hormonas (Barrett-Connor E. Circulation 1997, 95:252-64). La incidencia de enfermedades ateroscleróticas en mujeres premenopáusicas es baja, aumenta en mujeres postmenopáusicas y se reduce a niveles premenopáusicos en mujeres postmenopáusicas que reciben terapia de estrógenos (Barrett-Connor E., Circulation 1997, 95:252-64, Stampfer, M.J., et al., N. Engl. J. Med. 1991, 325:756-62, Grady D., et al., Ann.

25

Intern. Med. 1992, 117:1016-37). Hasta hace poco, los efectos ateroprotectores del estrógeno eran atribuidos principalmente a los efectos de la hormona sobre las concentraciones de lípidos en suero. Sin embargo, las alteraciones inducidas por estrógeno en los lípidos en suero dan cuenta de sólo aproximadamente un tercio de los beneficios clínicos observados del estrógeno (Grady D., et al., Ann. Intern. Med. 1992, 117:1016-37, Mendelsohn, M.E., Karas, R.H. Curr. Opin. Cardiol. 1994, 9:619-26, Bush T.L., et al., Circulation 1987, 75:1102-9). Los resultados, sin embargo, pueden ser no obstante significativos. Se cree ahora también que las acciones directas del estrógeno sobre los vasos sanguíneos contribuyen sustancialmente a los efectos protectores cardiovasculares del estrógeno (Mendelsohn, M.E., Curr. Opin. Cardiol. 1994, 9:619-26, Farhat, M.Y., et al., FASEB J 1996, 10:615-24).

La hormona estrógeno tiene un profundo efecto sobre el sistema vascular de tanto hombres como mujeres, aunque su administración está asociada a otros efectos que pueden ser indeseables. El estrógeno aumenta la vasodilatación e inhibe la respuesta de los vasos sanguíneos a lesiones y al desarrollo de aterosclerosis. La vasodilatación inducida por estrógeno aparece de 5 a 20 minutos después de administrar el estrógeno y no depende de cambios en la

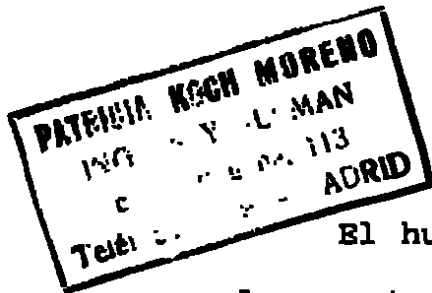


expresión de los genes; esta acción del estrógeno se refiere a veces como "no genómica". La inhibición inducida por estrógeno de la respuesta a una lesión vascular y el efecto preventivo del estrógeno frente a la aterosclerosis aparecen durante un periodo de horas o días después del tratamiento con estrógeno y dependen de cambios en la expresión de los genes en los tejidos vasculares; estas acciones se refieren a veces como "genómicas".

Existen dos receptores de estrógeno, receptor de estrógeno α y receptor de estrógeno β , siendo ambos miembros de la superfamilia de los receptores de hormonas esteroideas (Walter P., et al., Proc. Nad. Acad. Sci USA 1985, 82:7889-93, Kuiper G.G.J.M, et al., Proc. Nad. Acad. Sci USA 1996, 93:5925-30). Los receptores de estrógeno α y β tienen una considerable homología y, como todos los receptores de hormonas esteroideas, son factores de transcripción que alteran la expresión génica cuando se activan. (Walter P., et al., Proc. Nad. Acad. Sci USA 1985, 82:7889-93, Kuiper G.G.J.M, et al., Proc. Nad. Acad. Sci USA 1996, 93:5925-30, Shibata, H., et al., Recent Prog. Horm. Res. 1997, 52:141-65, Evans, R.M., Science 1988, 240:889-95, Brown, M., Hematol. Oncol. Clin. North. Am. 1994, 8:101-12). Los vasos sanguíneos son estructuras complejas, con paredes que contienen células de músculo

liso y un recubrimiento celular endotelial. Las células endoteliales vasculares y de músculo liso se unen a estrógeno con alta afinidad (Mendelsohn, M.E., et al., Curr. Opin. Cardiol. 1994, 9:619-26, Farhat, M.Y., et al., FASEB J. 1996, 10:615-24) y el receptor de estrógeno α se ha identificado en ambos tipos de células vasculares en mujeres y hombres (Karas, R.H., et al., Circulation 1994, 89:1943-59, Losordo, D.W., et al., Circulation 1994, 89:1501-10, Venkov, C.D., et al., Circulation 1996, 94:727-33, Kim-Schulze, S., et al., Circulation 1996, 94:1402-7, Caulin-Glaser T., et al., J. Clin. Invest. 1996, 98:36-42) así como en células de miocardio (Grohe C., et al., FEBS Lett. 1997, 416:107-12).

El receptor de estrógeno α activa genes objetivo específicos en células de músculo liso y endoteliales vasculares (Karas, R.H., et al., Circulation 1994, 89:1943-50, Venkov, C.D., et al., Circulation 1996, 94:727-33, Kim-Schulze S., et al., Circulation 1996, 95:1402-7, Caulin-Glaser, T., et al., J. Clin. Invest. 1996, 98:36-42, Koike H., et al., J. Vasc. Surg. 1996, 23:477-82). El receptor de estrógeno β es estructural y funcionalmente distinto del receptor de estrógeno α . El receptor de estrógeno funcional β está también presente en células de miocardio, en las que regula la expresión de sintasas de óxido nítrico.



El hueso es un tejido que está sujeto a renovación.

Los osteoblastos que producen hueso nuevo y los osteoclastos que destruyen hueso equilibran la homeostasis ósea. Las actividades de estas células están reguladas por un gran número de citocinas y factores de crecimiento, muchos de los cuales se han identificado y clonado. Mundy ha descrito el conocimiento actual relativo a estos factores (Mundy G.R., et al., Clin. Orthop. 1996, 324:24-28, Mundy G.R., J. Bone Miner. Res. 1993, 8:pág. 505-10.

10

Se han identificado los factores del crecimiento que estimulan la formación de hueso. Entre estos últimos factores están el factor de crecimiento transformante, los factores de crecimiento de unión a heparina (factor de crecimiento de fibroblasto ácido y básico), los factores de crecimiento parecidos a la insulina (factor de crecimiento parecido a la insulina I y factor de crecimiento parecido a la insulina II) y una familia recientemente descrita de proteínas llamadas proteínas morfogenéticas de hueso (BMP). Todos estos factores de crecimiento tienen efectos sobre otros tipos de células, así como en células óseas. Las BMP son nuevos factores de la superfamilia extendida del factor del crecimiento β transformante. Las BMP fueron identificadas por Wozney J. et al., Science 1988, 242:1528-34, siguiendo descripciones

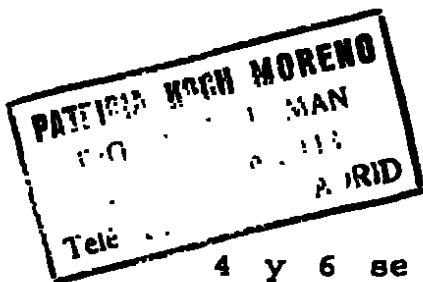
25



241 2/2

anteriores que caracterizaban la actividad biológica en extractos de hueso desmineralizado (Urist M., Science, 1965, 150:893-99). Las BMP2 y BMP4 recombinantes pueden inducir la formación de hueso nuevo cuando se inyectan localmente en los tejidos subcutáneos de ratas (Wozney J., Molec. Reprod. Dev. 1992, 32:160-67). Estos factores se expresan por osteoblastos normales cuando se diferencian y se ha mostrado que estimulan la diferenciación de osteoblastos y la formación de nódulos óseos in vitro, así como la formación ósea in vivo (Harris S., et al., J. Bone Miner. Res. 1994, 9, 855-63).

Cuando los osteoblastos se diferencian de los precursores como células maduras de formación de hueso, expresan y segregan una serie de enzimas y proteínas estructurales de la matriz ósea, incluyendo colágeno de tipo 1, osteocalcina, osteopontina y fosfatasa alcalina (Stein G., et al., Curr. Opin. Cell. Biol. 1990, 2:1018-27, Harris S. et al., (1994), supra). También sintetizan una serie de péptidos reguladores del crecimiento, que se almacenan en la matriz ósea y son presuntamente responsables de la formación ósea normal. Estos péptidos reguladores del crecimiento incluyen las BMP (Harris S., et al., (1994), supra). En estudios de cultivos primarios de osteoblastos calvarios de rata fetal, las BMP 1, 2, 3,



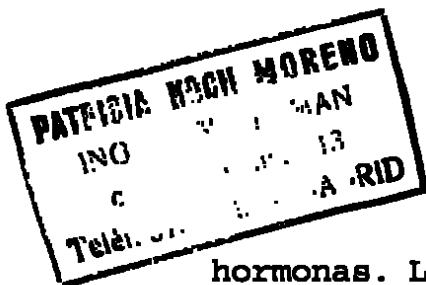
242

142

4 y 6 se expresan en células cultivadas antes de la formación de nódulos óseos mineralizados (Harris S., et al., (1994), supra). Como la fosfatasa alcalina, osteocalcina y osteopontina, las BMP se expresan por osteoblastos cultivados cuando éstos proliferan y se diferencian.

En mujeres premenopáusicas, el 17- β -estradiol producido por los ovarios es el principal estrógeno circulante. Las concentraciones de estradiol en suero son bajas en chicas preadolescentes y aumentan con la menarquía. En mujeres, oscilan entre alrededor de 100 pg por mililitro (367 pmol por litro) en la fase folicular a alrededor de 600 pg por mililitro (2.200 pmol por litro) en el momento de la ovulación. Pueden aumentar hasta casi 20.000 pg por mililitro (70.000 pmol por litro) durante el embarazo. Después de la menopausia, las concentraciones de estradiol en suero caen a valores similares o menores a los de hombres de edad similar (5 a 20 pg por mililitros [18 a 74 pmol por litro]) (Yen, S.S.C. y Jaffe, R.B., Eds. Reproductive Endocrinology: Physiology, Patophysiology and Clinical Management, 3ª ed. Filadelfia: W.B. Saunders, 1991).

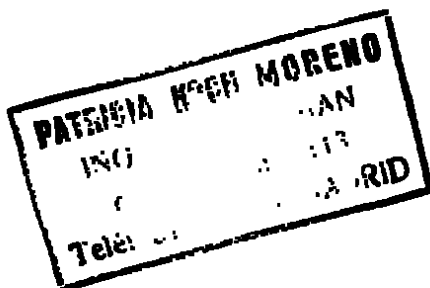
El cáncer de mama es una enfermedad dependiente de



243 ~~2~~

12

hormonas. Las mujeres sin ovarios en funcionamiento que no reciben nunca reemplazamiento de estrógenos, no desarrollan cáncer de mama. La proporción mujer a hombre para la enfermedad es de alrededor de 150 a 1. Una multitud de descubrimientos indican que las hormonas juegan un papel crítico como estimulantes de la enfermedad. Para la mayoría de las malignidades epiteliales, una gráfica log-log de incidencia frente a edad muestra un aumento en línea recta por cada año de vida. Una gráfica similar para cáncer de mama muestra el mismo aumento en línea recta, pero con una reducción en la pendiente empezando a la edad de la menopausia. Las tres fechas en la vida de una mujer que tienen un mayor impacto sobre la incidencia de cáncer de mama son la edad de la menarquía, la edad del primer embarazo completado y la edad de la menopausia. Las mujeres que experimentan la menarquía a los 16 años tienen sólo un 50 a 60% de riesgo de cáncer de mama en toda su vida del de las mujeres que experimentaron la menarquía a los 12 años. De manera similar, la menopausia que aparece 10 años antes de la edad media (52 años), natural o inducida quirúrgicamente, reduce el riesgo de cáncer de mama en toda la vida en alrededor de un 35%. Comparado con mujeres nulíparas, las mujeres que han tenido un primer embarazo completo a la edad de 18 años tienen un 30 a 40% más de riesgo de cáncer de mama. Así, la longitud de la vida



244

17

menstrual, particularmente la fracción que aparece antes del primer embarazo completo, es un componente sustancial del riesgo total de cáncer de mama. Este factor puede explicar un 70 a 80% de la variación en la frecuencia de

5 cáncer de mama en diferentes países.

La variación internacional ha proporcionado algunos de los indicios más importantes sobre carcinogénesis hormonal. Una mujer que viva 80 años en América del Norte tiene 1 posibilidad entre 9 de desarrollar cáncer de mama invasivo. Las mujeres asiáticas tienen de un quinto a un

10 décimo del riesgo de cáncer de mama de las mujeres en América del Norte o Europa Occidental. Las mujeres asiáticas tienen concentraciones sustancialmente menores

15 de estrógenos y progesterona. Estas diferencias no pueden explicarse con una base genética, porque las mujeres asiáticas que viven en un entorno occidental tienen un riesgo idéntico al de sus equivalentes occidentales. Estas mujeres difieren notablemente también en altura y peso de

20 las mujeres asiáticas en Asia, la altura y el peso son reguladores críticos de la edad de la menarquía y tienen efectos sustanciales en las concentraciones de estrógenos en plasma. (Lippman, M.E., *Breast Cancer*, capítulo 91, en Harrison's Principles of Internal Medicine, 14ª ed., 1998).

25 De esta manera, a pesar de los efectos beneficiosos que

juegan los estrógenos en mantener la salud, la administración de estrógenos puede causar también efectos adversos en la salud de un sujeto, como un riesgo aumentado de cáncer de mama.

5

La menopausia aparece naturalmente a una edad media de 50 a 51 años en los EE.UU. Según envejecen los ovarios, se reduce la respuesta a las gonadotropinas pituitarias (hormona estimulante de folículo [FSH] y la hormona luteinizante [LH]), dando como resultado inicialmente fases foliculares más cortas (y así ciclos menstruales más cortos), menos ovulaciones, una producción reducida de progesterona y más irregularidad en los ciclos. Eventualmente, el folículo deja de responder y no produce estrógenos. La fase de transición, durante la cual una mujer deja la etapa reproductiva, empieza antes de la menopausia. Se denomina el climaterio o perimenopausia, aunque muchas personas se refieren a ella como menopausia.

20

La menopausia prematura se refiere a fallos del ovario de causa desconocida que aparecen antes de los 40 años. Puede estar asociado con fumar, vivir en altitud o un pobre estado nutricional. La menopausia artificial puede ser el resultado de ooforectomía, quimioterapia, radiación de la pelvis o cualquier procedimiento que perjudique el

25

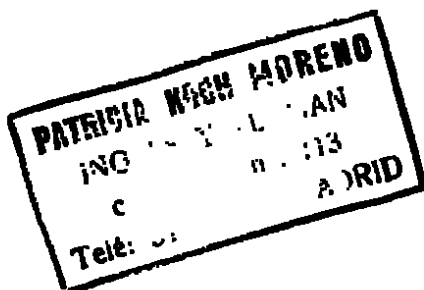
suministro sanguíneo a los ovarios.

Las composiciones y procedimientos de la presente invención actúan estimulando la formación de hueso, reduciendo el colesterol en sangre y tratando la hiperlipidemia. Estos efectos se consiguen mediante las composiciones y procedimientos de la invención con una reducción sustancial de la propensión concomitante a los efectos adversos asociados con la administración de estrógenos. Sin vincularse a ninguna teoría, se cree que la administración del agonista/anagonista de estrógeno de la invención da como resultado un efecto de prevención de pérdida ósea y un efecto reductor de lípidos distintos de los de las estatinas. El efecto general combinado del tratamiento combinado con agonistas/antagonistas de estrógeno y estatinas es beneficioso y está sustancialmente libre de los efectos adversos atribuidos a la administración de estrógenos.

20

BREVE DESCRIPCION DE LA GRAFICA

La figura 1 es una gráfica de unión competitiva log-lineal de PPTN y 17β -estradiol a receptor de estrógeno humano. El eje X representa el porcentaje de estrógeno marcado radiactivamente unido al receptor. El eje Y representa la concentración molar de ligando añadido. Los



247 7/6

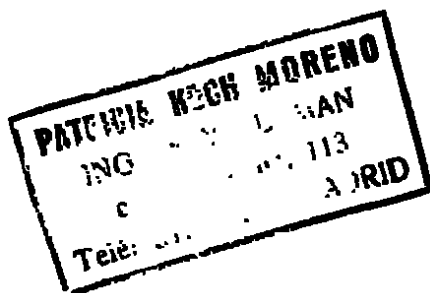
valores son media $\pm$ sem.

RESUMEN DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas útiles para estimular la formación de hueso y/o prevenir la pérdida ósea y reducir el colesterol en sangre. Las composiciones comprenden un agonista/antagonista de estrógeno y una estatina y un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones ejercen un efecto que es aditivo o mayor que la suma de los efectos individuales de los agonistas/antagonistas de estrógeno y estatinas cuando se administran por separado.

Un segundo aspecto de la invención se refiere a procedimientos de estimulación de la formación de hueso y/o prevención de la pérdida ósea y reducción de colesterol en sangre. Los procedimientos comprenden la administración de una cantidad eficaz de las composiciones farmacéuticas como se han descrito en la presente o la coadministración de los compuestos activos de las composiciones.

Un tercer aspecto de la invención es que las composiciones y los procedimientos para estimular la formación de hueso y/o la prevención de pérdida ósea y



24/8

reducción de colesterol en sangre, reducen sustancialmente la propensión concomitante a los efectos adversos asociados con la administración de estrógenos.

- 5 Como cuarto aspecto, la presente invención proporciona estuches para uso por un consumidor para estimular la formación de hueso y/o prevenir la pérdida ósea y reducir el colesterol en sangre. El estuche comprende: a) una composición farmacéutica que comprende un
- 10 agonista/antagonista de estrógeno y un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, b) una composición farmacéutica que comprende una estatina y un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, y, opcionalmente, c) instrucciones que describen un
- 15 procedimiento de uso de las composiciones farmacéuticas para estimular la formación de hueso y/o prevenir la pérdida ósea y reducir el colesterol en sangre u otro estado específico relacionado con estos efectos. Las instrucciones pueden indicar también que el estuche es para
- 20 estimular la formación de hueso y/o prevenir la pérdida ósea y reducir el colesterol en sangre u otro estado específico relacionado con estos efectos, reduciendo sustancialmente la propensión concomitante a los efectos adversos asociados con la administración de estrógenos. El
- 25 agonista/antagonista de estrógeno y la estatina contenidos

en el estuche pueden estar opcionalmente combinados en la misma composición farmacéutica.

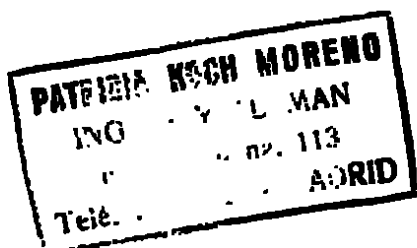
5 Como quinto aspecto, la presente invención proporciona el uso de los agonistas/antagonistas de estrógeno de la presente invención y estatinas para la fabricación de un medicamento para estimular la formación de hueso y/o prevenir la pérdida ósea y reducir el colesterol en sangre. Estas indicaciones se tratan también por el medicamento a la vez que se reduce sustancialmente la propensión concomitante a los efectos adversos asociados con la administración de estrógenos.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

15 La presente invención se refiere a composiciones y procedimientos para estimular la formación de hueso y/o prevenir la pérdida ósea y reducir el colesterol en sangre y tratar la hiperlipidemia. A menos que se especifique otra cosa, los términos siguientes tienen los significados definidos a continuación:

20 Como se utiliza en la presente, "limitar" y "tratar" son términos intercambiables como "limitación" y "tratamiento" y, como se utilizan en la presente, incluyen tratamiento preventivo (por ejemplo profiláctico) y

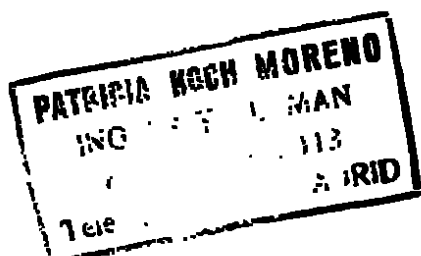
tratamiento paliativo o el acto de proporcionar tratamiento preventivo o paliativo. Los términos incluyen un retraso del desarrollo de síntomas de déficit óseo y/o la reducción de la gravedad de dichos síntomas que se desarrollarán o se espera que se desarrollen. Los términos incluyen además mejorar los déficits óseos o de cartílago existentes, prevenir déficits adicionales, mejorar o prevenir las causas metabólicas subyacentes de dichos déficits, prevenir o revertir la resorción ósea y/o estimular el crecimiento óseo. Así, los términos indican que se ha conferido un resultado beneficioso a un sujeto vertebrado con un déficit de cartílago, óseo o esquelético, o con el potencial de desarrollar dicho déficit. Por "déficit óseo" se quiere significar un desequilibrio en la proporción de formación de hueso a resorción de hueso, de modo que, si no se modifica, el sujeto exhibirá menos hueso que el deseado, o los huesos del sujeto estarán menos intactos y coherentes de lo deseado. El déficit óseo puede ser resultado también de fractura, intervención quirúrgica o enfermedad dental o periodontal. Por "déficit de cartílago" se quiere significar cartílago dañado, menos cartílago del deseado o cartílago que está menos intacto y coherente de lo deseado. Los términos incluyen también la reducción de los niveles de colesterol en sangre existentes y la prevención de la elevación de los niveles de colesterol en sangre y



251 ~~27~~

los síntomas y estados causados o relacionados con los niveles de colesterol en sangre, como aterosclerosis e hiperlipidemia, o riesgo cardíaco aumentado.

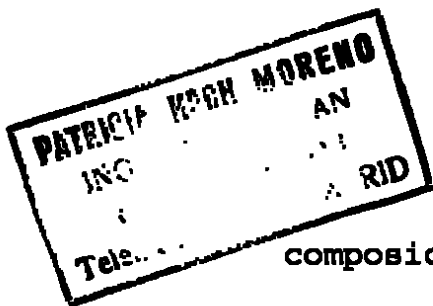
5 Los usos representativos de las composiciones y
procedimientos de la presente invención incluyen:
reparación de los defectos y deficiencias óseas, como las
que aparecen en fracturas cerradas, abiertas y sin unión,
uso profiláctico en la reducción de fracturas cerradas y
10 abiertas, estimulación de la curación del hueso en cirugía
plástica, estimulación del encarnamiento del hueso en
articulaciones protésicas no cementadas e implantes
dentales, elevación del pico de masa ósea en mujeres
perimenopáusicas, tratamiento de deficiencias del
15 crecimiento, tratamiento de enfermedades y defectos
periodontales y otros procedimientos de reparación dental,
aumento de la formación de hueso durante la osteogénesis
de distracción y tratamiento de otros trastornos
esqueléticos, como osteoporosis relacionada con la edad en
20 mujeres u hombres, osteoporosis postmenopáusica,
osteoporosis inducida por glucocorticoides u osteoporosis
por desuso y artritis, o cualquier estado que se beneficie
de la estimulación de la formación de hueso. Las
composiciones y procedimientos de la presente invención
25 pueden ser útiles también en la reparación de la resección



252 7

congénita, inducida por trauma o quirúrgica, de hueso (por ejemplo para tratamiento de cáncer) y en cirugía cosmética. Además, las composiciones y procedimientos de la presente invención pueden utilizarse para tratar defectos o trastornos de cartílagos, y son útiles para curar heridas o reparar tejidos.

El déficit o defecto óseo o de cartílago puede tratarse en sujetos vertebrados por administración de las composiciones de la invención. Las composiciones de la invención pueden administrarse sistémica o localmente. Para uso sistémico, los compuestos de la presente están formulados para suministro parenteral (por ejemplo, intravenoso, subcutáneo, intramuscular, intraperitoneal, intranasal o transdérmico) o entérico (por ejemplo oral o rectal), según los procedimientos convencionales. La administración intravenosa puede ser mediante una serie de inyecciones o por infusión continua a lo largo de un periodo extendido. La administración por inyección, u otras vías de administración espaciada discretamente, puede realizarse a intervalos desde semanalmente a de una a tres veces diarias. Como alternativa, las composiciones descritas en la presente pueden administrarse de manera cíclica (administración del compuesto descrito, seguido de no administración, seguido de administración de las



253

composiciones descritas, y así). El tratamiento continuará hasta conseguir el resultado deseado.

5 Un "sujeto" es un animal, incluyendo un humano, que es tratable con las composiciones, procedimientos y estuches de la presente invención. El término "sujeto" o "sujetos" se pretende que se refiera tanto al género masculino como al femenino, a menos que se indique un género específicamente.

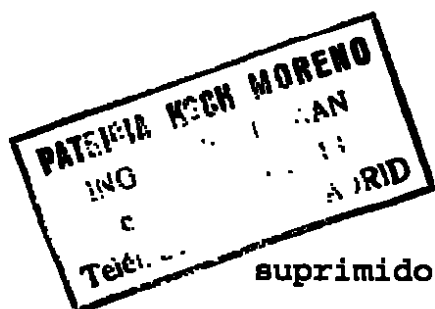
10

"Efectos adversos asociados con estrógeno" incluye blandura de pecho, inflamación, dolor de cabeza, coagulación sanguínea y hemorragia menstrual aumentadas en mujeres. La terapia de estrógenos sin oposición aumenta el riesgo de carcinoma endométrico. Las mujeres con terapia de estrógenos a largo plazo pueden tener un riesgo aumentado que no revierte por progestágeno concurrente (N. Engl. J. Med., 1995, 332:1589). En hombres, los efectos adversos del estrógeno incluyen una coagulación sanguínea aumentada, ginecomastia, feminización y libido reducida.

20

El término "mujeres postmenopáusicas" se define para incluir no sólo a mujeres de edad avanzada que han pasado la menopausia, sino también a mujeres que han sido histerectomizadas, o que por alguna otra razón han

25



254

suprimido la producción de estrógeno, como las que han experimentado una administración a largo plazo de corticosteroides, que sufren el síndrome de Cushions o que tienen disgénesis gonádica.

5

"Cáncer de mama" se define como una proliferación maligna de las células epiteliales que recubren los conductos o lóbulos del pecho.

10

"Coadministración" de una combinación de agonista/antagonista de estrógeno y una estatina significa que estos componentes pueden administrarse juntos como composición, o como parte de la misma forma de dosificación unitaria. "Coadministración" incluye también la

15

administración de un agonista/antagonista de estrógeno y una estatina por separado pero como parte del mismo programa o régimen de tratamiento terapéutico. Los componentes no tienen porqué administrarse necesariamente esencialmente a la vez, aunque pueden, si se desea. Así

20

"coadministración" incluye, por ejemplo, administrar un agonista/antagonista de estrógeno y una estatina en dosificaciones o formas de dosificación separadas, pero a la vez. "Coadministración" incluye también la administración por separado en diferentes momentos y en

25

cualquier orden. Por ejemplo, cuando sea apropiado, el

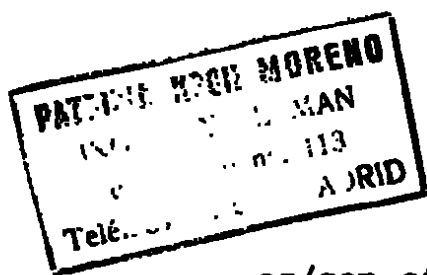


255 13

paciente puede tomar uno o más componentes del tratamiento por la mañana y uno o más de los demás componentes por la noche.

- 5 Un "agonista/antagonista de estrógeno" es un compuesto que afecta a algunos de los mismos receptores que el estrógeno, pero no a todos, y en algunos casos, antagoniza o bloquea el estrógeno. También se conoce como "modulador de receptor de estrógeno selectivo" (SERM). Los
- 10 agonistas/antagonistas de estrógeno pueden referirse también como antiestrógenos aunque tienen cierta actividad estrogénica en algunos receptores de estrógeno. Los agonistas/antagonistas de estrógeno no son por lo tanto los que se denomina habitualmente como "antiestrógenos puros".
- 15 Los antiestrógenos que pueden actuar también como agonistas se refieren como antiestrógenos de tipo I. Los antiestrógenos de tipo I activan el receptor de estrógenos para unirse fuertemente en el núcleo durante un tiempo prolongado, pero con reabastecimiento de receptor dañado
- 20 (Clark, et al., Steroides 1973, 22:707, Capony et al., Mol. Cell. Endocrinol, 1975, 3:233).

- Cuando se coadministran un agonista/antagonista de estrógeno y estatina como parte de la misma composición
- 25 farmacéutica o como composiciones farmacéuticas distintas,



256 *[Handwritten mark]*

25

es/son eficaz(ces) en la estimulación de la formación de hueso y/o prevención de pérdida ósea y en la reducción del colesterol en sangre. Al producir estos efectos, las composiciones y procedimientos de la invención son

5 adecuados para tratar una variedad de estados. Estos estados incluyen osteoporosis, incluyendo osteoporosis relacionada con la edad y osteoporosis asociada con el estado hormonal postmenopáusico. Otros estados caracterizados por la necesidad de crecimiento óseo

10 incluyen hiperparatiroidismo primario y secundario, osteoporosis de desuso, osteoporosis relacionada con la diabetes y osteoporosis relacionada con glucocorticoides. Los resultados de los procedimientos para estimular la formación de hueso hacen a las composiciones y

15 procedimientos útiles para la reparación de hueso y los estados de déficit de hueso. Dichos estados incluirían fractura ósea, cirugía de reconstrucción facial y defectos segmentales óseos, enfermedad periodontal, enfermedad ósea metastásica, enfermedad ósea osteolítica y estados en que

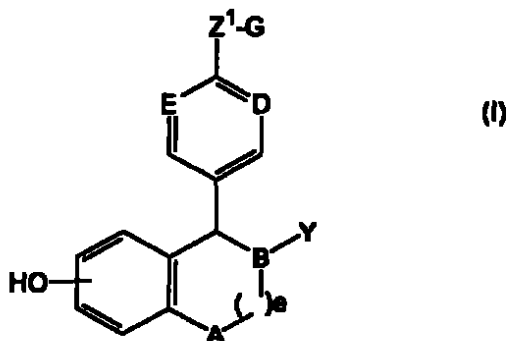
20 la reparación del tejido conectivo sería beneficiosa, como en la curación o regeneración de defectos o lesiones de cartílago. Dichas composiciones y procedimientos son también útiles para tratar a sujetos con enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis e hiperlipidemia, o a

25 aquellos sujetos que presenten síntomas de riesgo cardíaco.

Los agonistas/antagonistas preferidos de la presente invención incluyen los compuestos descritos en el documento U.S. 5.552.412. Esos compuestos se describen por la fórmula (I) dada a continuación:

5

10



en la que

A se selecciona de CH_2 y NR ,

B, D y E se seleccionan independientemente de CH y N,

15

Y es

(a) fenilo, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 ,

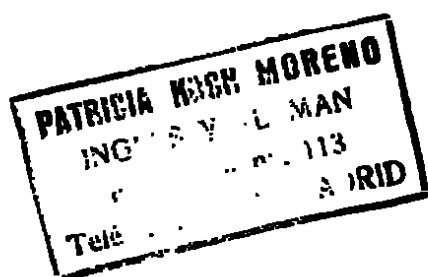
(b) naftilo, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 ,

20

(c) cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 ,

(d) cicloalquenilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 ,

25



258 8/6

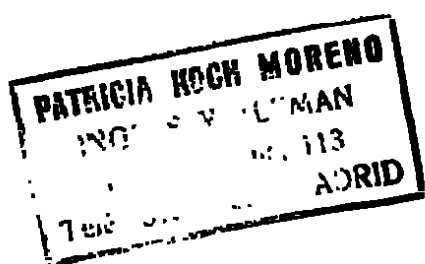
- (e) un heterociclo de cinco miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por $-O-$, $-NR^2-$ y $-S(O)_n-$, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 ,
- 5 (f) un heterociclo de seis miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por $-O-$, $-NR^2-$ y $-S(O)_n-$, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 , o
- (g) un sistema de anillos bicíclico que consta
- 10 de un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros condensado con un anillo fenilo, conteniendo el citado anillo heterocíclico hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por $-O-$, $-NR^2-$ y $-S(O)_n-$, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes
- 15 seleccionados independientemente de R^4 ,

Z^1 es

- (a) $-(CH_2)_pW(CH_2)_q-$,
- (b) $-O(CH_2)_pCR^5R^6-$,
- (c) $-O(CH_2)_pW(CH_2)_q-$,
- 20 (d) $-OCHR^2CHR^3-$, o
- (e) $-SCHR^2CHR^3-$,

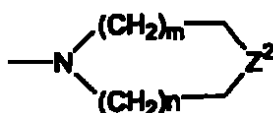
G es

- (a) $-NR^7R^8$,



259 7

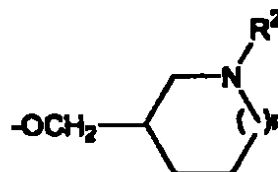
28



en la que n es 0, 1 o 2, m es 1, 2 o 3, Z² es
5 -NH-, -O-, -S-, o -CH₂-, opcionalmente condensado sobre
átomos de carbono adyacentes con uno o dos anillos fenilo
y, opcionalmente, sustituido independientemente en carbono
con uno a tres sustituyentes y, opcionalmente,
independientemente en nitrógeno con un sustituyente
10 químicamente adecuado seleccionado de R⁴, o

(c) una amina bicíclica que contiene de 5 a 12
átomos de carbono, formando puente o condensada y
opcionalmente sustituida con 1-3 sustituyentes
seleccionados independientemente de R⁴, o

15



Z¹ y G en combinación pueden ser

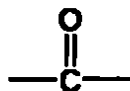
W es

- 20
- (a) -CH₂- ,
 - (b) -CH=CH- ,
 - (c) -O- ,
 - (d) -NR²- ,
 - (e) -S(O)_n-

25

29

(f)



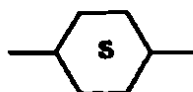
(g) $-\text{CR}^2(\text{OH})-$,

(h) $-\text{CONR}^2-$,

5

(i) $-\text{NR}^2\text{CO}-$,

(j)



o,

(k) $-\text{C}\equiv\text{C}-$,

R es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ,

10

R^2 y R^3 son independientemente

(a) hidrógeno, o

(b) alquilo C_1-C_4 ,

R^4 es

(a) hidrógeno,

15

(b) halógeno,

(c) alquilo C_1-C_6 ,

(d) alcoxi C_1-C_4 ,

(e) aciloxi C_1-C_4 ,

(f) alquiltio C_1-C_4 ,

20

(g) alquisulfinilo C_1-C_4 ,

(h) alquisulfonilo C_1-C_4 ,

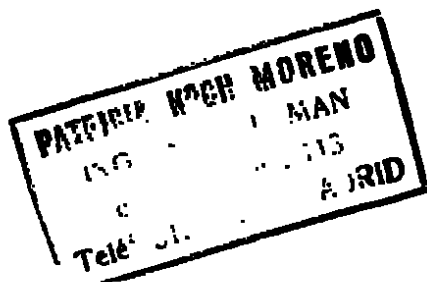
(i) hidroxialquilo C_1-C_4 ,

(j) arilalquilo C_1-C_4 ,

(k) $-\text{CO}_2\text{H}$,

25

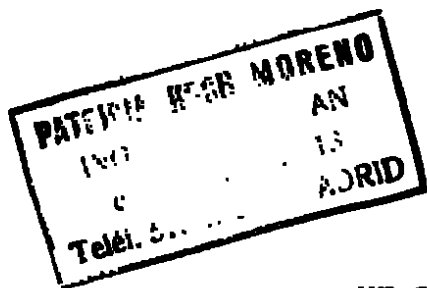
(l) $-\text{CN}$,



26,1 ~~27~~

30

- 5 (m) -CONHOR,
(n) -SO₂NHR,
(o) -NH₂,
(p) alquilamino C₁-C₄,
(q) dialquilamino C₁-C₄,
(r) -NHSO₂R,
(s) -NO₂-
(t) -arilo, o
(u) -OH,
- 10 R⁵ y R⁶ son independientemente alquilo C₁-C₈ o forman conjuntamente un anillo carbocíclico C₃-C₁₀,
R⁷ y R⁸ son independientemente
(a) fenilo,
(b) un anillo carbocíclico C₃-C₁₀, saturado o
15 insaturado,
(c) un anillo heterocíclico C₃-C₁₀ que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de -O-, -N- y -S-,
(d) H,
(e) alquilo C₁-C₈, o
20 (f) forman un anillo de 3 a 8 miembros que contiene nitrógeno con R⁵ o R⁶,
R⁷ y R⁸ en forma lineal o de anillo pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₈, halógeno,
25 alcoxi, hidroxí y carboxi,



262

7/2

un anillo formado por R^7 y R^8 puede estar opcionalmente condensado con un anillo fenilo,

e es 0, 1 o 2,

m es 1, 2 o 3,

5 n es 0, 1 o 2,

p es 0, 1, 2 o 3,

q es 0, 1, 2 o 3,

e isómeros ópticos y geométricos de éstos, y sales de adición de ácido, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y promedicamentos de éstos no tóxicos farmacológicamente aceptables.

10

Por halo se quiere significar cloro, bromo, yodo o fluoro o por halógeno se denota cloro, bromo, yodo o flúor.

15

Por alquilo se quiere significar hidrocarburo saturado de cadena lineal o cadena ramificada. Ejemplos de dichos grupos alquilo (suponiendo que la longitud designada comprende al ejemplo particular) son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, butilo terciario, isopentilo, hexilo e isohexilo.

20

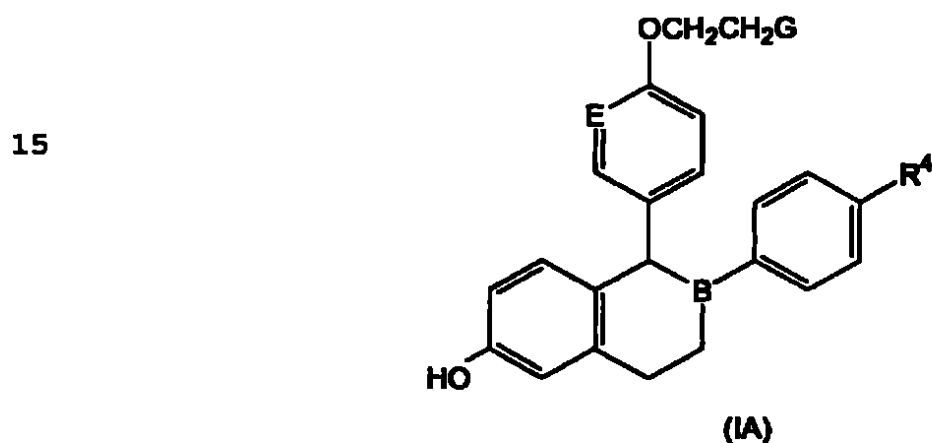
Por alcoxi se quiere significar alquilo saturado de cadena lineal o cadena ramificada unido mediante un oxi. Ejemplos de dichos grupos alcoxi (suponiendo que la

25

longitud designada comprende al ejemplo particular) son metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi terciario, pentoxi, isopentoxi, hexoxi e isohexoxi.

5 El signo entre paréntesis negativo o positivo utilizado en la presente indica que el plano de dirección de la luz polarizada es rotado por el estereoisómero en particular.

10 Otros compuestos preferidos de la invención también descritos en la patente de Estados Unidos n° 5.552.412 son los de fórmula (IA):



20

en la que G es



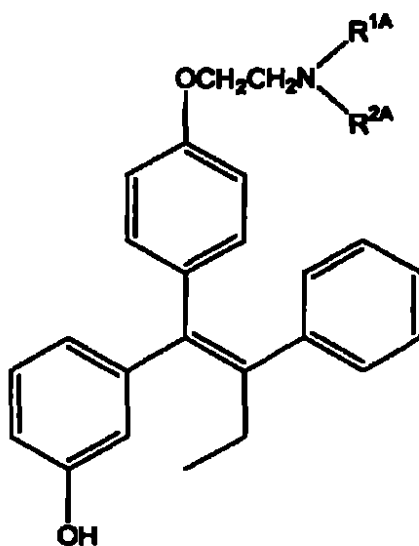
25

R^4 es H, OH, F o Cl, y B y E se seleccionan

estructura de estos compuestos la da la fórmula (II) a continuación:

5

10



(II)

15

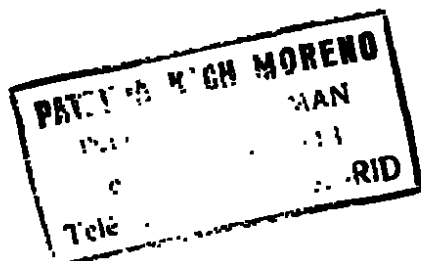
en la que

20

R^{1A} y R^{2A} pueden ser el mismo o diferente y son un grupo H, metilo, etilo o bencilo, y los isómeros ópticos o geométricos de éstos, y las sales, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y promedicamentos farmacéuticamente aceptables de éstos.

25

Agonistas/antagonistas preferidos adicionales son tamoxifeno (etanamina, (Z)-2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato de 2-[4-(1,2-difenil-1-butenil)fenoxi]-N,N-dimetilo (1:1)) y otros compuestos que



266 27

se describen en la patente de Estados Unidos 4.536.516, 4-hidroxitamoxifeno (es decir, tamoxifeno en el que el resto 2-fenilo tiene un grupo hidroxilo en la posición 4) y otros compuestos que se describen en la patente de Estados Unidos

5 4.623.660, raloxifeno: (metanona, clorhidrato de [6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tien-3-il][4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenilo] y otros compuestos que se describen en las patentes de Estados Unidos 4.418.068, 5.393.763, 5.457.117, 5,478.847 y 5.641.790, toremifeno:

10 (etanamina, (Z)-2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato de 2-[4-(4-cloro-1,2-difenil-1-butenil)fenoxi]-N,N-dimetilo (1:1) y otros compuestos que se describen en las patentes de Estados Unidos 4.696.949 y 4.996.225, centcromano: 1-[2-[[4-(metoxi-2,2-dimetil-3-fenil-croman-4-il)fenoxi]etil]pirrolidina y otros compuestos descritos en

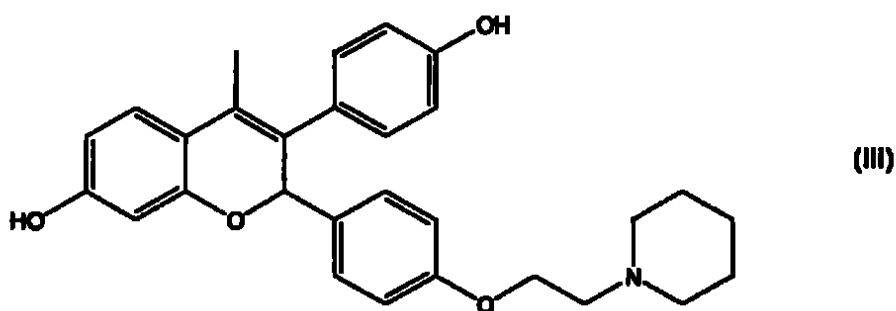
15 la patente de Estados Unidos 3.822.287, idoxifeno: 1-[4-[[1-(4-yodofenil)-2-fenil-1-butenil]fenoxi]etil]pirrolidina y otros compuestos que se describen en la patente de Estados Unidos 4.839.155, 6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)bencil]naftalen-2-ol y otros

20 compuestos que se describen en la patente de Estados Unidos 5.484.795 y {4-[2-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-il)etoxi]fenil}-[6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tiofen-3-il]metanona y otros

25 compuestos que se describen en la solicitud de patente

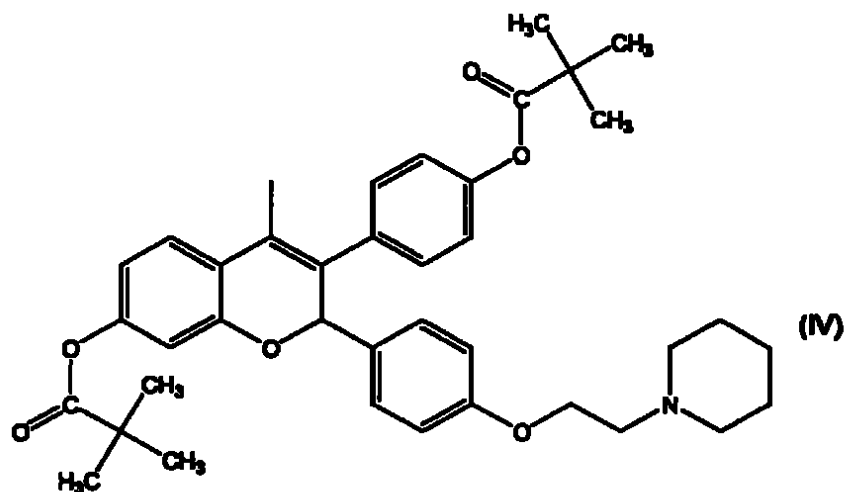
Otros agonistas/antagonistas de estrógeno preferidos incluyen EM-652 (como muestra la fórmula (III)) y EM-800 (como muestra la fórmula (IV)). La síntesis de EM-652 y EM-800 y la actividad de los diversos enantiómeros se describe en Gauthier et al., J. Med. Chem., 1997, 40:2117-2122.

10



15

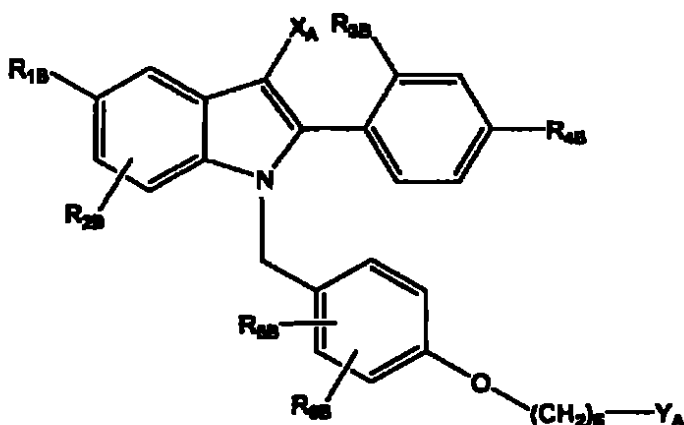
20



Otros agonistas/antagonistas de estrógeno preferidos incluyen TSE 24 y otros compuestos descritos en las patentes de Estados Unidos 5.998.402, 5.985.910, 5.780.497,

5.880.137 y la solicitud de patente europea EP 0802183 A1 que incluyen los compuestos de fórmulas V y VI siguientes:

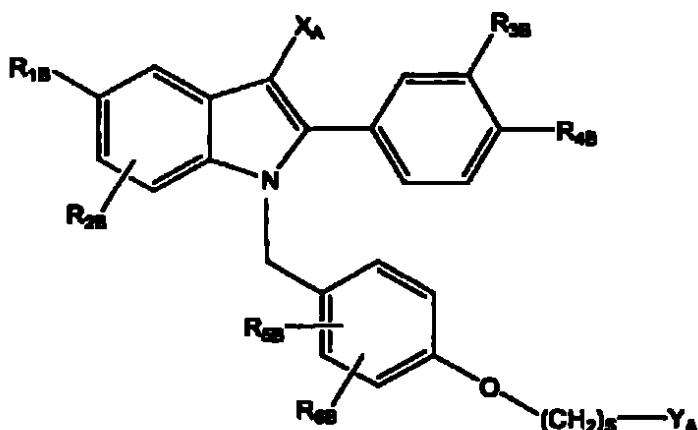
5



(V)

10

15



(VI)

en las que;

20 R_{1B} se selecciona de H, OH o ésteres C_1-C_{12} (cadena lineal o ramificada) o alquiléteres C_1-C_{12} (cadena lineal, ramificada o cíclica) de éstos, o halógenos, o éteres halogenados C_1-C_4 que incluyen trifluorometiléter y triclorometiléter.

25 R_{2B} , R_{3B} , R_{4B} , R_{5B} y R_{6B} se seleccionan independientemente

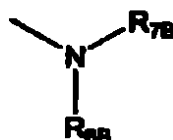
de H, OH o ésteres C_1-C_{12} (cadena lineal o ramificada) o
alquiléteres C_1-C_{12} (cadena lineal, ramificada o cíclica) de
éstos, halógenos, o éteres halogenados C_1-C_4 que incluyen
trifluorometiléter y triclorometiléter, ciano, alquilo C_1-C_6
5 (cadena lineal o ramificada), o trifluorometilo, con la
condición de que cuando R_{1B} es H, R_{2B} no es OH.

X_A se selecciona de H, alquilo C_1-C_6 , ciano, nitro,
trifluorometilo y halógeno,

10 S es 2 o 3,

Y_A se selecciona de:

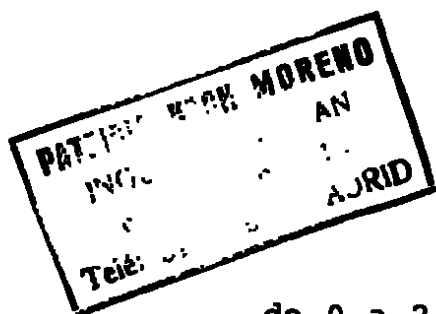
a) el resto:



15

en el que R_{7B} y R_{8B} se seleccionan independientemente
del grupo de H, alquilo C_1-C_6 , o fenilo opcionalmente
sustituido por CN, alquilo C_1-C_6 (cadena lineal o
ramificada), alcoxi C_1-C_6 (cadena lineal o ramificada),
20 halógeno, -OH, -CF₃ u -OCF₃,

b) un heterociclo saturado, insaturado o parcialmente
insaturado de cinco miembros que contiene hasta dos
heteroátomos seleccionados del grupo constituido por -O-,
25 -NH-, -N(alquilo C_1-C_4)-, -N= y -S(O)_u-, siendo u un entero



270 72

- de 0 a 2, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C_1-C_4 , trihalometilo, alcoxi C_1-C_4 , trihalometoxi, aciloxi C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 ,
5 alquilsulfinilo C_1-C_4 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , hidroxialquilo (C_1-C_4), $-CO_2H$, $-CN$, $-CONHR_{1B}$, $-NH_2$, alquilamino C_1-C_4 , dialquil (C_1-C_4)amino, $-NHSO_2R_{1B}$, $-NHCOR_{1B}$, $-NO_2$ y fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo (C_1-C_4),
- 10 c) un heterociclo saturado, insaturado o parcialmente insaturado de seis miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por $-O-$, $-NH-$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)-$, $-N=$ y $-S(O)_u-$, siendo u un entero de 0 a 2, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes
15 seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C_1-C_4 , trihalometilo, alcoxi C_1-C_4 , trihalometoxi, aciloxi C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , alquilsulfinilo C_1-C_4 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , hidroxialquilo (C_1-C_4), $-CO_2H$, $-CN$, $-CONHR_{1B}$, $-NH_2$, alquilamino C_1-C_4 ,
20 dialquil (C_1-C_4)amino, $-NHSO_2R_{1B}$, $-NHCOR_{1B}$, $-NO_2$ y fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo (C_1-C_4),
- d) un heterociclo saturado, insaturado o parcialmente insaturado de siete miembros que contiene hasta dos
25 heteroátomos seleccionados del grupo constituido por $-O-$,

-NH-, -N(alquilo C₁-C₄)-, -N= y -S(O)_u-, siendo u un entero de 0 a 2, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁-C₄, trihalometilo, alcoxí C₁-C₄, trihalometoxi, aciloxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, hidroxialquilo (C₁-C₄), -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, alquilamino C₁-C₄, dialquil (C₁-C₄)amino, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ y fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo (C₁-C₄), o

10

e) un heterociclo bicíclico que contiene 6-12 átomos de carbono, formando puente o condensado y que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por -O-, -NH-, -N(alquilo C₁-C₄)-, y -S(O)_u-, siendo u un entero de 0 a 2, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁-C₄, trihalometilo, alcoxí C₁-C₄, trihalometoxi, aciloxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, hidroxialquilo (C₁-C₄), -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, -N=, alquilamino C₁-C₄, dialquil (C₁-C₄)amino, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ y fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo (C₁-C₄), y los isómeros ópticos o geométricos de éstos, y sales de adición de ácidos, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y promedicamentos de éstos no tóxicos

farmacológicamente aceptables.

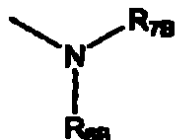
Los compuestos más preferidos de esta invención son los que tienen las estructuras generales V o VI anteriores, en las cuales:

R^{18} se selecciona de H, OH o los ésteres o alquiléteres C_1-C_{12} de éstos, y halógeno,

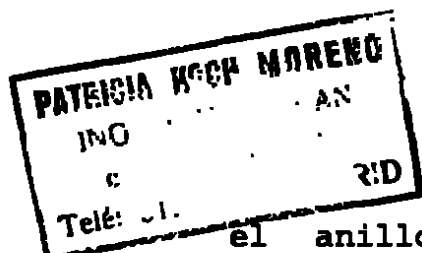
R_{2B} , R_{3B} , R_{4B} , R_{5B} y R_{6B} se seleccionan independientemente de H, OH o ésteres o alquiléteres C_1-C_{12} de éstos, halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 o trihalometilo, preferiblemente trifluorometilo, con la condición de que cuando R_{1B} es H, R_{2B} no es OH.

X_A se selecciona de H, alquilo C_1-C_6 , ciano, nitro, trifluorometilo y halógeno,

Y_A es el resto:



R_{7B} y R_{8B} se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 , o se combinan con $-(CH_2)_w-$, siendo w un entero de 2 a 6, de manera que forman un anillo, estando



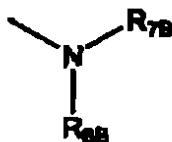
22B 272

el anillo opcionalmente sustituido por hasta tres
sustituyentes seleccionados del grupo de hidrógeno,
hidroxilo, halo, alquilo C_1-C_4 , trihalometilo, alcoxi C_1-C_4 ,
trihalometoxi, alquiltio C_1-C_4 , alquilsulfinilo C_1-C_4 ,
5 alquilsulfonilo C_1-C_4 , hidroxialquilo (C_1-C_4), $-CO_2H$, $-CN$,
 $-CONH(C_1-C_4)$, $-NH_2$, alquilamino C_1-C_4 , dialquil (C_1-C_4) amino,
 $-NHSO_2(C_1-C_4)$, $-HCO(C_1-C_4)$ y $-NO_2$, y los isómeros ópticos y
geométricos de éstos, y sales de adición de ácidos, N-
óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y
10 promedicamentos de éstos no tóxicos farmacológicamente
aceptables.

Los anillos formados por una concatenación de R_{7B} y
 R_{8B} , indicada anteriormente, pueden incluir, pero no están
15 limitados a, anillos de aziridina, azetidina, pirrolidina,
piperidina, hexametilénamina o heptametilenamina.

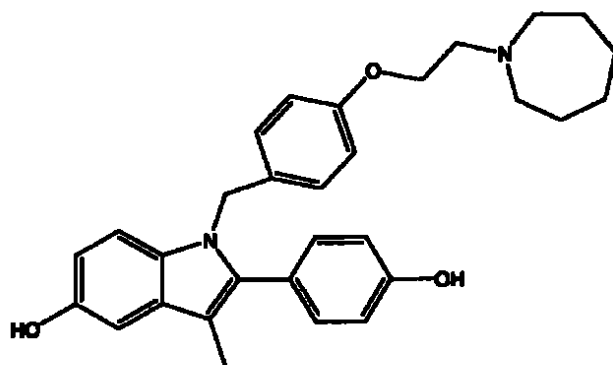
Los compuestos de mayor preferencia de fórmulas
estructurales V y VI anteriores son aquellos en que R_{1B} es
20 OH, $R_{2B}-R_{6B}$ son como se han definido anteriormente, X_A se
selecciona del grupo de Cl, NO_2 , CN, CF_3 o CH_3 , Y_A es el
resto

43



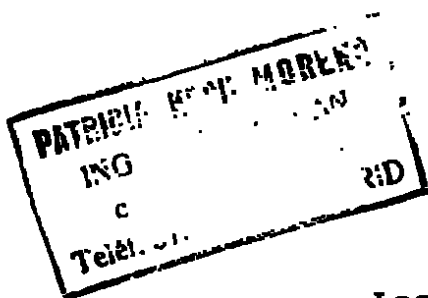
5 y R_{7B} y R_{8B} se concatenan conjuntamente como $-(CH_2)_t-$, siendo t un entero de 4 a 6, para formar un anillo opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo de hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C_1-C_4 , trihalometilo, alcoxi C_1-C_4 , trihalometoxi, alquiltio C_1-C_4 ,
10 alquilsulfinilo C_1-C_4 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , hidroxialquilo (C_1-C_4), $-CO_2H$, $-CN$, $-CONH$ alquilo(C_1-C_4), $-NH_2$, alquilamino C_1-C_4 , dialquil (C_1-C_4)amino, $-NHSO_2$ alquilo(C_1-C_4), $-NHCO$ alquilo(C_1-C_4) y $-NO_2$, y los isómeros ópticos y geométricos de éstos, y sales de adición de ácidos, N-
15 óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y promedicamentos de éstos no tóxicos farmacológicamente aceptables, incluyendo el compuesto TSE-24, de fórmula (Va) siguiente:

20



(Va)

25



25 17

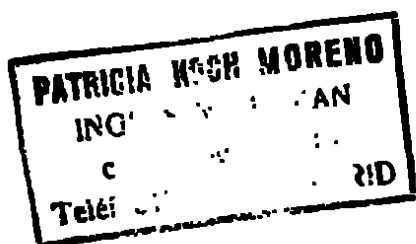
Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los agonistas/antagonistas de estrógeno de esta invención pueden formarse por el compuesto mismo, o por cualquiera de sus ésteres, e incluyen las sales farmacéuticamente aceptables que se utilizan a menudo en química farmacéutica. Por ejemplo, las sales pueden formarse con ácidos orgánicos o inorgánicos como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, ácidos sulfónicos incluyendo agentes como ácido naftalenosulfónico, metanosulfónico y toluenosulfónico, ácido sulfúrico, nítrico, fosfórico, tartárico, piro sulfúrico, metafosfórico, succínico, fórmico, ftálico, láctico y similares, con mayor preferencia con ácido clorhídrico, cítrico, benzoico, maleico, acético y propiónico.

15

Los agonistas/antagonistas de estrógeno de esta invención, como se ha discutido anteriormente, pueden administrarse en forma de sales de adición de ácidos. Las sales se forman convenientemente, como es habitual en química orgánica, haciendo reaccionar el compuesto de esta invención con un ácido adecuado, como los descritos anteriormente. Las sales se forman rápidamente con altos rendimientos a temperaturas moderadas, y se preparan a menudo por simple aislamiento del compuesto de un baño ácido adecuado como etapa final de la síntesis. El ácido

20

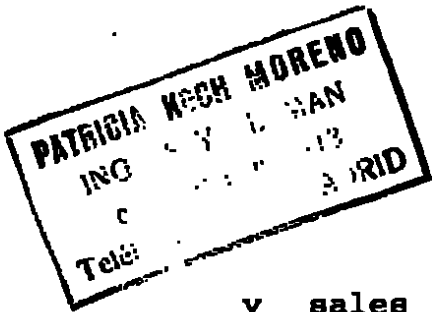
25



276

que forma la sal se disuelve en un disolvente orgánico apropiado, o disolvente orgánico acuoso, como un alcohol, cetona o éster. Por otro lado, si se desea el compuesto de esta invención en forma de base libre, se aísla de una
5 etapa de baño básico final, según la práctica habitual. Una técnica preferida para preparar clorhidratos es disolver la base libre en un disolvente adecuado y secar la disolución totalmente, como con tamices moleculares, antes de burbujear cloruro de hidrógeno gaseoso a través suyo.
10 Se reconocerá también que es posible administrar formas amorfas de los agonistas/antagonistas de estrógeno y estatinas.

El otro componente activo de las combinaciones de esta
15 invención es una estatina. El término "estatina", cuando se utiliza en la descripción y reivindicaciones adjuntas, es sinónimo de los términos "inhibidor de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa" e "inhibidor de HMG-CoA reductasa". Estos tres términos se utilizan de forma
20 intercambiable a lo largo de la descripción y reivindicaciones adjuntas. Como el sinónimo sugiere, las estatinas son inhibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa y como tales son eficaces en la reducción del nivel de colesterol en plasma sanguíneo y en
25 la estimulación de la formación de hueso. Las estatinas

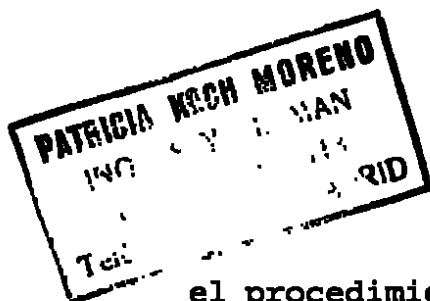


277 72

5 y sales farmacéuticamente aceptables de éstas son particularmente útiles en prevenir la pérdida ósea y/o estimular la formación de hueso y en reducir los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) en mamíferos y particularmente en humanos.

10 Las estatinas adecuadas para su uso en la presente incluyen, pero no están limitadas a, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, fluindostatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, dihidrocompactina, compactina, lovastatina, atorvastatina, bervastatina, NK-104 y ZD-4522 y sales farmacéuticamente aceptables de éstas.

15 Las estatinas descritas en la presente se preparan mediante procedimientos bien conocidos para los expertos en la técnica. Específicamente, la simvastatina puede prepararse según el procedimiento descrito en el documento US 4.444.784. La pravastatina puede prepararse según
20 el procedimiento descrito en el documento US 4.346.227. La cerivastatina puede prepararse según el procedimiento descrito en el documento US 5.502.199. La cerivastatina puede prepararse alternativamente según el procedimiento descrito en la solicitud Europea de Patente N° de
25 Publicación EP617019. La mevastatina puede prepararse según



278 X

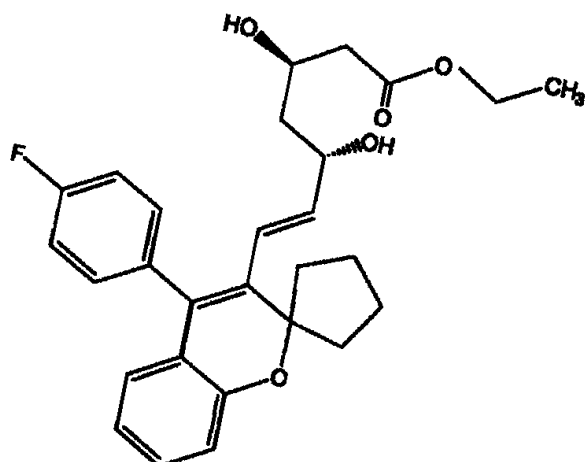
47

el procedimiento descrito en el documento US 3.983.140. La velostatina puede prepararse según los procedimientos descritos en los documentos US 4.448.784 y US 4.450.171. La fluvastatina puede prepararse según el procedimiento descrito en el documento US 4.739.073. La compactina puede prepararse según el procedimiento descrito en el documento US 4.804.770. La lovastatina puede prepararse según el procedimiento descrito en el documento US 4.231.938. La dalvastatina puede prepararse según el procedimiento descrito en la Solicitud de Patente Europea Número de Publicación EP738510. La fluvastatina puede prepararse según el procedimiento descrito en la Solicitud de Patente Europea Número de Publicación EP363934. La dihidrocompactina puede prepararse según el procedimiento descrito en el documento US 4.450.171. La atorvastatina puede prepararse según los procedimientos descritos en los documentos US 4.681.893 y US 5.273.995. La bervastatina, como muestra la figura VII a continuación, puede prepararse según los procedimientos descritos en la patente de Estados Unidos N° 5.082.859. NK-104, como muestra la fórmula VIII siguiente, puede prepararse mediante los procedimientos descritos en la patente de Estados Unidos n° 5.102.888. ZD-4522, mostrada en la fórmula IX siguiente, puede prepararse mediante los procedimientos descritos en la patente de Estados Unidos n° 5.260.440.

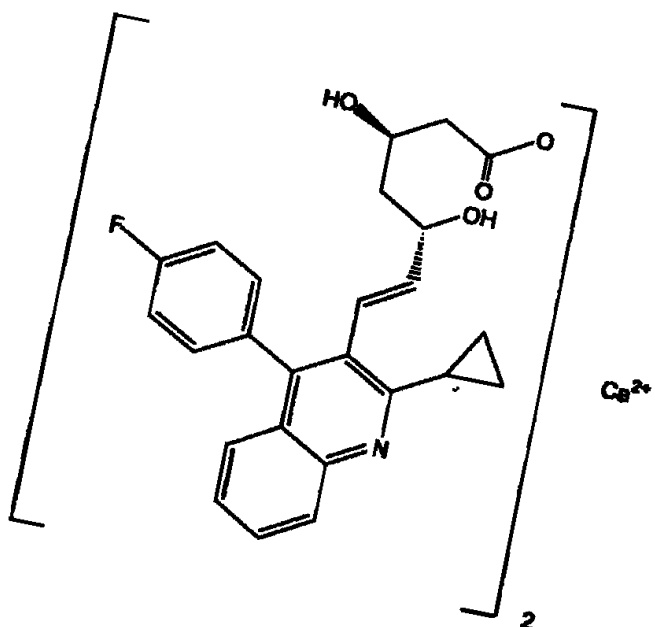
PATRICIA ROCH MORENO
ING. S. Y. LERMAN
C. 113
Tel. 113 113 113 ADRID

279 182

48



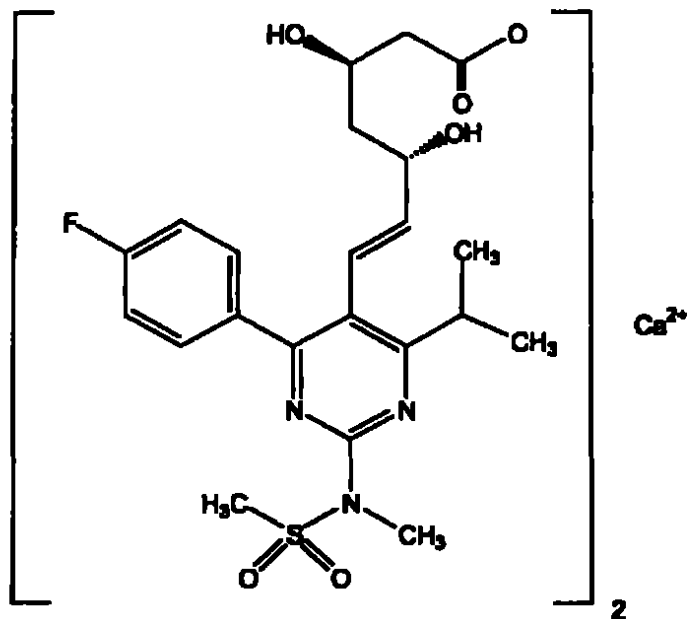
(VII)



(VIII)

5

10

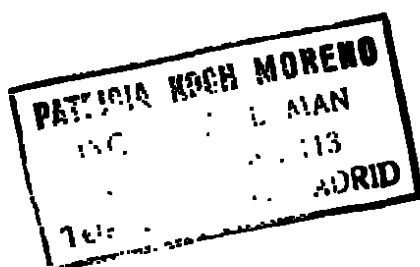


(IX)

Se reconocerá que ciertas de las estatinas anteriores contienen un grupo ácido carboxílico o amina libre como parte de la estructura química. Además, ciertas estatinas dentro del alcance de esta invención contienen restos lactona, que existen en equilibrio con la forma ácido carboxílico libre. Estas lactonas pueden mantenerse como carboxilatos preparando sales farmacéuticamente aceptables de la lactona. Así, esta invención incluye sales farmacéuticamente aceptables de estos grupos ácido carboxílico o amina. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye tanto sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables como sales catiónicas farmacéuticamente aceptables. La expresión "sales catiónicas farmacéuticamente aceptables" se pretende que

defina, pero no está limitada a sales tales como sales de metales alcalinos, (por ejemplo, sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo calcio y magnesio), sales de aluminio, sales amónicas y sales con aminas orgánicas como benzatina (N,N'-dibenciletilendiamina), colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina), benetamina (N-bencilfenetilamina), dietilamina, piperazina, trometamina (2-amino-2-hidroxometil-1,3-propanodiol) y procaína. La expresión "sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables" se pretende que defina, pero no está limitada a sales como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, hidrogenosulfato, fosfato, hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, acetato, succinato, citrato, metanosulfonato (mesilato) y para-toluenosulfonato (tosilato). Se reconocerá también que es posible administrar formas amorfas de las estatinas.

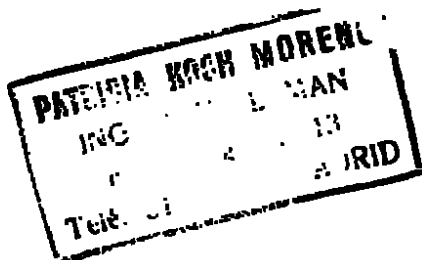
Las sales catiónicas farmacéuticamente aceptables de las estatinas que contienen ácidos carboxílicos libres pueden prepararse fácilmente haciendo reaccionar la forma de ácido libre de la estatina con la base apropiada, habitualmente un equivalente, en un codisolvente. Las bases típicas son hidróxido de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidruro de sodio, metóxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, benzatina, colina,



Handwritten initials/signature

dietanolamina, piperazina y trometamina. La sal se aísla por concentración a sequedad o por adición de un no disolvente. En muchos casos, las sales se preparan preferiblemente por mezcla de una disolución del ácido con una disolución de una sal diferente del catión (etilhexanoato de sodio o potasio, oleato de magnesio), empleando un disolvente (por ejemplo acetato de etilo) del que precipita la sal catiónica deseada, o puede aislarse de otra manera por concentración y/o adición de un no disolvente.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de estatinas que contienen grupos amina libres pueden prepararse fácilmente haciendo reaccionar la forma de base libre de la estatina con el ácido apropiado. Cuando la sal es de un ácido monobásico (por ejemplo el clorhidrato, bromhidrato, para-toluenosulfonato, acetato), la forma hidrogenada de un ácido dibásico (por ejemplo el hidrogenosulfato, succinato) o la forma dihidrogenada de un ácido tribásico (por ejemplo el dihidrogenofosfato, citrato), se emplea al menos un equivalente molar y habitualmente un exceso molar del ácido. Sin embargo, cuando se desean sales como el sulfato, hemisuccinato, hidrogenofosfato o fosfato, se utilizarán generalmente los equivalentes químicos apropiados y exactos del ácido. La



283 4

base libre y el ácido se combinan habitualmente en un codisolvente del que precipita la sal deseada, o puede aislarse de otra manera por concentración y/o adición de un no disolvente.

5

Un conocedor medio de la técnica reconocerá que ciertos agonistas/antagonistas de estrógeno y estatinas de esta invención contendrán uno o más átomos que pueden estar en una configuración estereoquímica, tautomérica o geométrica particular, dando lugar a estereoisómeros, tautómeros y regioisómeros e isómeros configuracionales. Todos dichos isómeros y mezclas de éstos están incluidos en esta invención. Los hidratos y solvatos de los compuestos de esta invención también están incluidos.

15

La invención objeto incluye también agonistas/antagonistas de estrógeno y estatinas marcados isotópicamente, que son estructuralmente idénticos a los descritos anteriormente, salvo por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferentes de la masa atómica o número de masa encontrados normalmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y

20

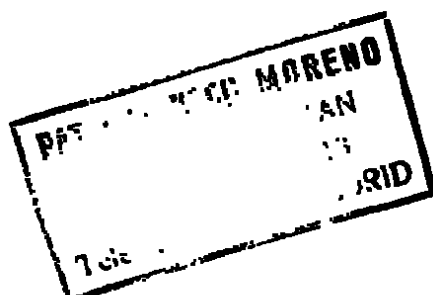
25

201 76

cloro, como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{33}S , ^{18}F y ^{36}Cl respectivamente. Los compuestos de la presente invención, promedicamentos de éstos y sales farmacéuticamente aceptables de los citados compuestos y los citados
5 promedicamentos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos, están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se han incorporado isótopos
10 radiactivos como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o tejidos sustrato. Los isótopos de H tritiado, es decir, ^3H , y de carbono 14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y de detección. Además, la sustitución con
15 isótopos más pesados como el deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas originadas por la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida in vivo o la necesidad de dosis menores y, por tanto, pueden ser preferidos en algunas circunstancias. Por
20 lo general, los compuestos marcados isotópicamente de esta invención y sus promedicamentos pueden prepararse llevando a cabo los procedimientos conocidos o referidos y sustituyendo un reactivo sin marcador isotópico por un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible.

Los químicos farmacéuticos reconocerán fácilmente que los compuestos fisiológicamente activos que tienen grupos hidroxilo accesibles se administran frecuentemente en forma de ésteres farmacéuticamente aceptables. La literatura
5 referente a dichos compuestos, como el estradiol, proporciona un gran número de casos de dichos ésteres. Los compuestos de esta invención no son una excepción a este respecto, y pueden administrarse eficazmente en forma de un éster, formado sobre los grupos hidroxilo, como un
10 experto en química farmacéutica esperaría. Es posible, como es sabido desde hace mucho tiempo en química farmacéutica, ajustar la velocidad o duración de acción del compuesto mediante la elección apropiada de los grupos éster.

15 Se prefieren ciertos grupos éster como constituyentes de los compuestos de esta invención. Las estatinas y/o compuestos de fórmula I, IA, II, III, IV, V, Va, VI, VII, VIII o IX pueden contener grupos ésteres en diversas posiciones, como se ha definido anteriormente en la
20 presente, estando representados estos grupos por $-COOR^9$, siendo R^9 alquilo C_1-C_{14} , cloroalquilo C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_5-C_7 , fenilo o fenilo mono o disustituido con alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , hidroxilo, nitro, cloro, fluoro o tri(cloro o fluoro)metilo.

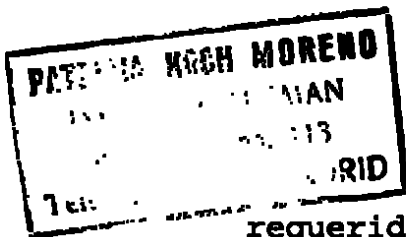


286 / 287

Como se ha utilizado en la presente, el término "cantidad eficaz" significa una cantidad de compuesto de las composiciones, estuches y procedimientos de la presente invención que es capaz de tratar los síntomas de los estados patológicos descritos. La dosis específica de un compuesto administrado según esta invención estará determinada, por supuesto, por las circunstancias particulares que rodeen el caso incluyendo, por ejemplo, el compuesto administrado, la vía de administración, el estado en que se encuentra el paciente y la gravedad del estado patológico a tratar.

La dosis de un compuesto de esta invención a administrar a un sujeto es ampliamente variable y está sujeta al juicio del médico a cargo. Se observará que puede ser necesario ajustar la dosis de un compuesto cuando se administra en forma de sal, como laureato, cuyo resto formador de la sal tiene un peso molecular apreciable.

Las cantidades de dosificación siguientes y otras cantidades de dosificación establecidas en otra parte de esta descripción y en las reivindicaciones adjuntas, son para un sujeto humano medio con un peso de alrededor de 65 kg a alrededor de 70 kg. El facultativo experto será capaz de determinar fácilmente la cantidad de dosificación



287 7

requerida para un sujeto cuyo peso se encuentre fuera del intervalo de 65 a 70 kg, basándose en el historial médico del sujeto y en la presencia de enfermedades, por ejemplo diabetes, en el sujeto. Todas las dosis establecidas en la presente, y en las reivindicaciones adjuntas, son dosis diarias de la forma de base libre de los agonistas/antagonistas de estrógeno o estatinas. El cálculo de la cantidad de dosificación para otras formas de base libre como sales o hidratos se consigue fácilmente realizando una simple proporción relativa a los pesos moleculares de las especies implicadas.

En general, según esta invención, algunas de las estatinas representativas se administran en las siguientes cantidades de dosificación:

simvastatina, generalmente de alrededor de 2,5 mg a alrededor de 160 mg y preferiblemente de alrededor de 10 mg a alrededor de 40 mg,

pravastatina, generalmente de alrededor de 2,5 mg a alrededor de 160 mg y preferiblemente de alrededor de 10 mg a alreredor de 40 mg,

cerivastatina, generalmente de alrededor de 25 μ g a alrededor de 5 mg y preferiblemente de alrededor de 1 mg a alreredor de 3,2 mg,

fluvastatina, generalmente de alrededor de 2,5 mg a



288 282

alrededor de 160 mg y preferiblemente de alrededor de 20 mg a alreredor de 80 mg,

lovastatina, generalmente de alrededor de 2,5 mg a alrededor de 160 mg y preferiblemente de alrededor de 10
5 mg a alreredor de 80 mg,

atorvastatina, generalmente de alrededor de 2,5 mg a alrededor de 160 mg y preferiblemente de alrededor de 10 mg a alreredor de 80 mg.

10 El intervalo general de tasas de administración eficaz de los agonistas/antagonistas de estrógeno es de alrededor de 0,001 mg/día a alrededor de 200 mg/día. Un intervalo preferido es de alrededor de 0,010 mg/día a 100 mg/día. Por supuesto, a menudo es práctico administrar la dosis diaria
15 del compuesto en porciones, a diversas horas del día. Sin embargo, en cualquier caso dado, la cantidad de compuesto administrado dependerá de factores tales como la potencia del agonista/antagonista de estrógeno específico, la solubilidad del componente activo, la formulación utilizada
20 y la vía de administración.

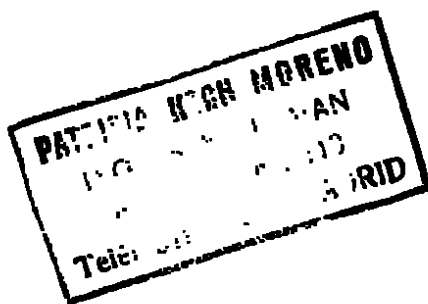
En general, las composiciones farmacéuticas incluirán un agonista/antagonista de estrógeno como primer ingrediente activo y una estatina como segundo ingrediente
25 activo, en combinación con un vehículo farmacéuticamente



289 / 5

aceptable como suero salino, suero salino tamponado, dextrosa al 5% en agua, suero salino tamponado con borato que contiene oligoelementos o similares. Las formulaciones pueden incluir también uno o más excipientes, conservantes, 5 solubilizantes, agentes de tamponado, lubricantes, cargas, estabilizantes, etc. Los procedimientos de formulación son bien conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19ª edición (1995). Las composiciones 10 farmacéuticas para uso en la presente invención pueden estar en forma de disoluciones o suspensiones líquidas estériles no pirogénicas, cápsulas recubiertas, supositorios, polvos liofilizados, parches transdérmicos u otras formas conocidas en la técnica. La administración 15 local puede ser por inyección en el sitio de la lesión o defecto, o por inserción o adherencia de un portador sólido al sitio, o por administración tópica directa de un líquido viscoso, o similares. Para administración local, el vehículo de suministro proporciona preferiblemente una 20 matriz para el hueso o cartílago en crecimiento, y más preferiblemente es un vehículo que puede absorberse por el sujeto sin efectos adversos.

Los compuestos de ingrediente activo pueden 25 administrarse oralmente por razones de conveniencia. Sin

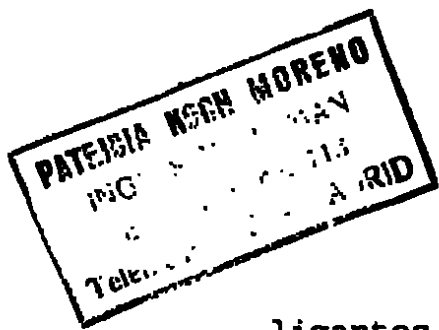


290 18/2

embargo, los compuestos pueden administrarse de forma igualmente eficaz percutáneamente, localmente en el sitio de la lesión o como supositorios para absorción en el recto o vagina, si se desea en un caso determinado. Pueden
5 utilizarse todos los tipos habituales de composiciones, incluyendo comprimidos, comprimidos masticables, cápsulas, disoluciones, disoluciones parenterales, trociscos, supositorios y suspensiones. Las composiciones se formulan para contener una dosis diaria, o una fracción conveniente
10 de un dosis diaria, en una unidad de dosificación que puede ser un sólo comprimido o cápsula o un volumen conveniente de líquido.

Las cápsulas se preparan por mezcla del compuesto o
15 compuestos con un diluyente adecuado y rellenando las cápsulas con la cantidad apropiada de la mezcla. Los diluyentes habituales incluyen sustancias inertes en polvo como almidón de muchos tipos diferentes, celulosa en polvo, especialmente celulosa cristalina y microcristalina,
20 azúcares como fructosa, manitol y sucrosa, harinas de grano y polvos comestibles similares.

Los comprimidos se preparan por compresión directa, por granulación en húmedo, o por granulación en seco. Sus
25 formulaciones incorporan habitualmente diluyentes,

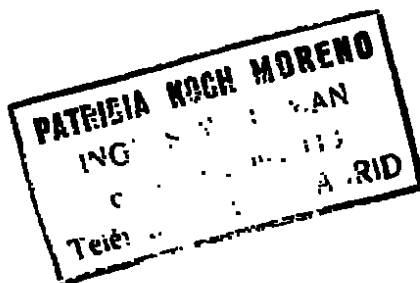


21/7

ligantes, lubricantes y disgregantes así como el compuesto o compuestos. Los diluyentes típicos incluyen, por ejemplo, varios tipos de almidón, lactosa, manitol, caolín, fosfato o sulfato de calcio, sales inorgánicas como cloruro de sodio y azúcar en polvo. Los derivados de celulosa en polvo son también útiles. Los ligantes de comprimidos típicos son sustancias como almidón, gelatina y azúcares como lactosa, fructosa, glucosa y similares. Las gomas naturales y sintéticas son también convenientes, incluyendo goma arábiga, alginatos, metilcelulosa, polivinilpirrolidina y similares. Polietilenglicol, etilcelulosa y ceras pueden servir también como ligantes.

Puede ser necesario un lubricante en una formulación de comprimidos para prevenir que el comprimido y los punzones se peguen al troquel. El lubricante se elige de sólidos deslizantes como talco, estearato de magnesio y calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados.

Los disgregantes de comprimidos son sustancias que se hinchan cuando se humedecen para romper el comprimido y liberar el compuesto o compuestos. Incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas y gomas, más particularmente pueden utilizarse por ejemplo almidones de maíz y patata, metilcelulosa, agar, betonita, celulosa de madera, esponja



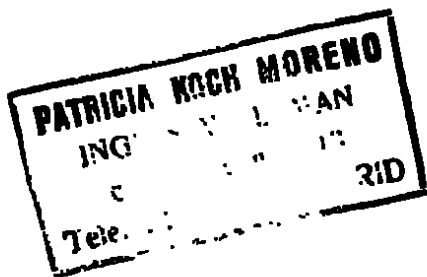
292 7/12

natural en polvo, resinas de intercambio catiónico, ácido algínico, goma guar, pulpa de cítricos y carboximetilcelulosa, así como laurilsulfato de sodio.

5 Los comprimidos están recubiertos a menudo con azúcar como aromatizante y sellante, o con agentes protectores formadores de película para modificar las propiedades de disolución del comprimido. Los compuestos pueden formularse también como comprimidos masticables utilizando grandes
10 cantidades de sustancias de sabor agradable como manitol en la formulación, como está ahora bien establecido en la técnica.

Cuando se desea administrar un compuesto en forma de
15 supositorio, pueden utilizarse las bases típicas. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional que puede modificarse por adición de ceras para aumentar su punto de fusión ligeramente. Las bases de supositorio miscibles con agua que comprenden, particularmente,
20 polietilenglicoles de diversos pesos moleculares, son ampliamente utilizadas.

El efecto de los compuestos puede retrasarse o prolongarse mediante una formulación apropiada. Por
25 ejemplo, puede prepararse un aglomerado de disolución lenta



293

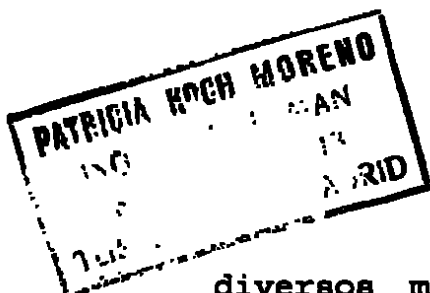
~~293~~

62

del compuesto e incorporarse en un comprimido o cápsula. La técnica puede mejorarse preparando aglomerados de varias velocidades de disolución diferentes y rellenando las cápsulas con una mezcla de aglomerados. Los comprimidos o cápsulas pueden recubrirse con una película que resista la disolución durante un periodo predecible de tiempo. Incluso las preparaciones parenterales pueden hacerse de acción prolongada disolviendo o suspendiendo el compuesto o compuestos en vehículos oleosos o emulsionados que permiten una lenta dispersión en el suero.

Las combinaciones de esta invención pueden administrarse en una formulación de liberación controlada, como una formulación de liberación lenta o formulación de liberación rápida. Dichas formulaciones de liberación controlada de la combinación de esta invención pueden prepararse utilizando procedimientos bien conocidos para los expertos en la técnica. El procedimiento de administración estará determinado por el médico a cargo u otra persona experta en la técnica después de una evaluación del estado y necesidades del sujeto.

El término "promedicamento" significa compuestos que se transforman in vivo proporcionando un compuesto de la presente invención. La transformación puede ocurrir por

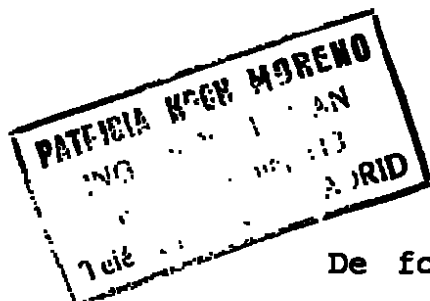


294

787

diversos mecanismos, como por medio de hidrólisis en sangre. Una buena discusión del uso de promedicamentos la proporcionan T. Higuchi y W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", vol. 14 de la A.C.S. *Symposium Series*, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Por ejemplo, si un compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional ácido carboxílico, un promedicamento puede comprender un éster formado por el reemplazamiento del átomo de hidrógeno del grupo ácido por un grupo como alquilo (C_1-C_8), alcanoiloximetilo (C_2-C_{12}), 1-(alcanoiloxi)etilo de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)etilo de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etilo de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquilamino (C_1-C_2)alquilo (C_2-C_3) (como β -dimetilaminoetilo), carbamofl'alquilo (C_1-C_2), N,N-di(alquilcarbamofl (C_1-C_2)alquilo (C_1-C_2) y piperidino-, pirrolidino- o morfolinoalquilo (C_2-C_3).



25 7/8

De forma similar, si un compuesto de la presente invención comprende un grupo funcional alcohol, puede formarse un promedicamento mediante el reemplazamiento del átomo de hidrógeno del grupo alcohol por un grupo como

5 alcanoiloximetilo (C_1-C_6), 1-(alcanoiloxi C_1-C_6)etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi C_1-C_6)etilo, alcoxycarboniloximetilo (C_1-C_6), N-alcoxycarbonilaminometilo (C_1-C_6), succinoílo, alcanoílo (C_1-C_6), α -aminoalcanoílo (C_1-C_4), arilacilo y α -aminoacilo o α -aminoacilo- α -aminoacilo, seleccionándose

10 cada grupo α -aminoacilo independientemente de los L-aminoácidos de origen natural, $P(O)(OH)_2$, $-P(O)(Oalquilo\ C_1-C_6)_2$ o glicosilo (el radical resultante de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato).

15

Si un compuesto de la presente invención comprende un grupo funcional amino, puede formarse un promedicamento mediante el reemplazamiento de un átomo de hidrógeno en el grupo amino por un grupo como R^X -carbonilo, R^XO -carbonilo,

20 NR^XR^X -carbonilo, siendo R^X y R^X cada uno independientemente alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_7 , bencilo o R^X -carbonilo es un α -aminoacilo natural o α -aminoacilo- α -aminoacilo natural, $-C(OH)C(O)OY^X$, (siendo Y^X H, alquilo C_1-C_6 o bencilo), $-C(OY^{X0})Y^{X1}$, (siendo Y^{X0} alquilo C_1-C_4 y siendo Y^{X1}

25 alquilo C_1-C_6 , carboxialquilo (C_1-C_6), aminoalquilo (C_1-C_4)



296 ~~297~~

o mono-N- o di-N,N-alquilaminoalquilo (C₁-C₆)), -C(Y^{X2})Y^{X3}, siendo Y^{X2} H o metilo e Y^{X3} mono-N- o di-N,N-alquilamino (C₁-C₄), morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.

5 Ventajosamente, la presente invención proporciona también estuches para uso por un consumidor para estimular la formación de hueso y/o prevenir la pérdida ósea y reducir el colesterol en sangre, incluyendo tratar a sujetos que sufren enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis e hiperlipidemia y tratar a sujetos que presenten síntomas de riesgo cardiaco. El estuche comprende a) una composición farmacéutica que comprende un agonista/antagonista de estrógeno y un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, b) una composición farmacéutica que comprende una estatina y un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, c) instrucciones que describen un procedimiento de uso de las composiciones farmacéuticas para estimular la formación de hueso y/o prevenir la pérdida ósea y reducir el colesterol en sangre. Las instrucciones pueden indicar también que el estuche es para estimular la formación de hueso y/o prevenir la pérdida ósea y reducir el colesterol en sangre, reduciendo sustancialmente la propensión concomitante a los efectos adversos asociados con la administración de estrógenos. El

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y L. HAN
C. 10000000, 113
Teléfono 10000000 MADRID

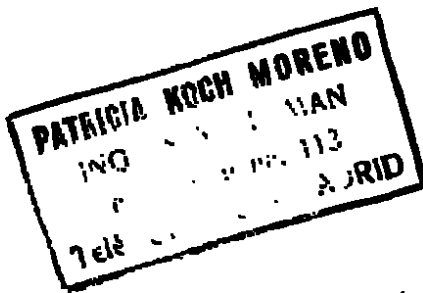
297 1067

66

agonista/antagonista de estrógeno y la estatina contenidas en el estuche pueden estar opcionalmente combinados en la misma composición farmacéutica.

5 Un "estuche", como se utiliza en la presente solicitud, incluye un envase para contener las formulaciones farmacéuticas y puede incluir también envases divididos como un frasco dividido o un envase de lámina dividido. El envase puede estar en cualquier configuración
10 o forma como las conocidas en la técnica que se fabrican con un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo una caja de papel o cartulina, un frasco o tarro de plástico, una bolsa resellable (por ejemplo para mantener un "recambio" de comprimidos para colocar en un envase
15 diferente), o un envase blíster con dosis individuales para sacar presionando del envase según un programa terapéutico. El envase utilizado puede depender de la forma de dosificación exacta implicada, por ejemplo una caja de cartulina convencional no se utilizaría generalmente para
20 mantener una suspensión líquida. Es factible que puedan utilizarse más de un envase juntos en un solo envasado para comercializar una forma de dosificación simple. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar contenidos en un frasco que está a su vez contenido en una caja.

25



298

~~298~~

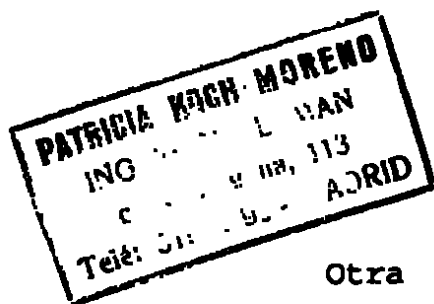
Un ejemplo de dicho estuche es el denominado envase blíster. Los envases blíster son bien conocidos en la industria del envasado y se usan ampliamente para envasar formas de dosis unitarias farmacéuticas (comprimidos, cápsulas y similares). Los envases blíster están formados por lo general por una lámina de material relativamente rígido cubierta con una delgada hoja de un material plástico, preferiblemente transparente. Durante el procedimiento de envasado, se conforman unos alveolos en la hoja delgada de plástico. Los alveolos tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o cápsulas a envasar o pueden tener el tamaño y la forma para acomodar múltiples comprimidos y/o cápsulas a envasar. A continuación, se colocan en los alveolos los comprimidos o cápsulas y se sella la lámina de material relativamente rígido a la hoja delgada de plástico en la cara de la hoja opuesta a la dirección en que se han conformado los alveolos. Como resultado, los comprimidos o cápsulas quedan individual o colectivamente herméticamente cerrados en los alveolos entre la hoja delgada de plástico y la lámina. Con preferencia, la resistencia de la lámina es tal que los comprimidos o cápsulas se pueden extraer del envase blíster aplicando una presión manual sobre los alveolos, mediante la cual se practica una abertura en la lámina en la posición donde se encuentra el alveolo. El comprimido o



299 Z

cápsula pueden extraerse entonces a través de dicha abertura.

Puede ser deseable proporcionar un recordatorio escrito, siendo el recordatorio escrito del tipo que contiene información y/o instrucciones para el médico, farmacéutico o sujeto, por ejemplo, en forma de números cerca de los comprimidos o cápsulas, de forma que los números correspondan a los días del régimen de administración en los que deben ingerirse los comprimidos o cápsulas especificados, o una tarjeta que contiene el mismo tipo de información. Otro ejemplo de dicho recordatorio es un calendario impreso en la tarjeta, por ejemplo, tal como sigue "Primera semana, Lunes, Martes, y así sucesivamente. Segunda semana, Lunes, Martes, y así sucesivamente". Serán evidentes otras variaciones de recordatorio. Una "dosis diaria" puede ser un solo comprimido o cápsula o varios comprimidos o cápsulas para tomar en un día dado. Cuando el estuche contiene composiciones separadas, una dosis diaria de una o varias composiciones del estuche puede consistir en un comprimido o cápsula, mientras que una dosis diaria de otra u otras composiciones del estuche puede consistir en varios comprimidos o cápsulas.



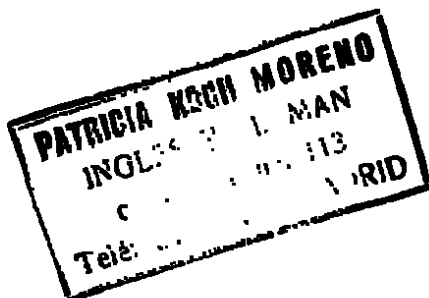
300

25

Otra realización específica de la invención es un dispensador diseñado para dispensar las dosis diarias en cada momento en el orden de su uso deseado. Preferiblemente, el dispensador está dotado de un recordatorio, para facilitar el cumplimiento del régimen de dosificación. Un ejemplo de dicho recordatorio es un contador mecánico que indique el número de dosis diarias que se han dispensado. Otro ejemplo de dicho recordatorio es una memoria de microprocesador que funcione a pilas acoplada a una pantalla de cristal líquido, o una señal de recuerdo audible que, por ejemplo, muestre la fecha en que se ha tomado la última dosis y/o recuerde cuando debe tomarse la dosis siguiente.

Basándose en la lectura de la presente descripción y reivindicaciones, ciertas modificaciones de las composiciones y procedimientos descritos en la presente resultarán evidentes para un conocedor medio de la técnica. Las reivindicaciones adjuntas a ésta se pretende que abarquen estas modificaciones.

Todas las referencias y patentes citadas en la presente se incorporan como referencia.



301

27

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Unión al receptor de estrógeno

5 Se midió la afinidad de unión de estrógeno y agonista/antagonista de estrógeno mediante el siguiente protocolo:

10 Clonación de cDNA de ER α humana: Se clonó la región de codificación de ER α humana por RT-PCR de mRNA de célula de cáncer de mama humana utilizando Expand™ High Fidelity PCR System según las instrucciones del fabricante (Boehringer-Mannheim, Indianápolis, IN). Se clonaron los productos de PCR en pCR2.1 TA Cloning Kit (Invitrogen, 15 Carlsbad, CA) y se secuenciaron. Se subclonó cada región de codificación de receptor en el vector de expresión de mamíferos pCDNA3 (Invitrogen, Carlsbad, CA).

20 Expresión de células de mamífero: Se sobreexpresaron proteínas receptoras en células 293T. Estas células, derivadas de células HEK293 (ATCC, Manassas, VA), se han modificado genéticamente para expresar de forma estable el antígeno T mayor y poder por lo tanto replicar plásmidos que contienen un origen de replicación SV40 a números 25 elevados de copias. Las células 293T se transfectaron con

HER α -pcDNA3 o HER β -pcDNA3 utilizando lipofectamina como describe el fabricante (Gibco/BRL, Bethesda, MD). Se recogieron las células en suero salino tamponado con fosfato (PBS) con EDTA 0,5 mM 48 horas después de la transfección. Se lavaron los sedimentos celulares una vez con PBS/EDTA. Se prepararon lisados de células enteras por homogeneización en tampón TEG (Tris 50 mM, pH 7,4, EDTA 1,5 mM, NaCl 50 mM, glicerol al 10%, DTT 5 mM, aprotinina 5 μ g/ml, leupeptina 10 μ g/ml, Pefabloc 0,1 mg/ml), utilizando un homogeneizador dounce. Se centrifugaron los extractos a 100.000 x g durante 2 horas a 4°C y se recogieron los sobrenadantes. Se determinaron las concentraciones de proteína total utilizando un reactivo BioRad (BioRad, Hercules, CA).

15

Ensayo de unión competitiva: Se midió la capacidad de diversos compuestos de inhibir la unión de [^{3} H]-estradiol mediante un ensayo de unión competitiva utilizando carbó vegetal recubierto de dextrano como se ha descrito (Leake R.E., Habib F., 1987 Steroid Hormone receptors: assay and characterization en: B. Green y R.E. Leake (eds). Steroid Hormones, a Practical Approach. IRL Press Ltd, Oxford, 67-92). Los extractos de células 293T que expresaban HER α o HER β se incubaron en presencia de concentraciones crecientes del compuesto a ensayar y una concentración fija

25

de [^3H]-estradiol (141 $\mu\text{Ci}/\text{mmol}$, New England Nuclear, Boston, MA) en TrisHCl 50 mM, pH 7,4, EDTA 1,5 mM, NaCl 50 mM, glicerol al 10%, DTT 5 mM, β -lactoglobulina 0,5 mg/ml en un volumen final de 0,2 ml. Se disolvieron todos los
5 compuestos a ensayar en dimetilsulfóxido. La concentración final del receptor fue 50 pM con [^3H]-estradiol 0,5 nM. Después de 16 horas a 4°C, se añadió el carbón vegetal recubierto de dextrano (20 μl). Después de 15 minutos a temperatura ambiente, se eliminó el carbón vegetal por
10 centrifugación y se midió el ligando radiactivo presente en el sobrenadante por recuento de centelleo. Todos los reactivos se obtuvieron de Sigma (St. Louis. MO) a menos que se indique otra cosa.

15 Se midieron la afinidad de unión de (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol (PPTN) y 17 β -estradiol utilizando receptor de estrógeno (ER) humano recombinante. La figura 1 muestra los resultados del experimento de unión en el que
20 se encontró que la unión de PPTN era similar a la de 17 β -estradiol.

Ejemplo 2: Inhibición in vitro del crecimiento de células tumorales de mama humanas.

Se ensayaron los efectos antiproliferativos in vivo del (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol (PPTN) utilizando dos tipos de líneas celulares de cáncer de mama humanas: en primer lugar, células MF-7, que contenían ER así como receptores de progesterona (PgR), y en segundo lugar, células MDA-MB-231, que carecían de ER y PgR y posibilitaban la determinación de un efecto que es independiente del mecanismo ER. El efecto de PPTN sobre el crecimiento de estas diferentes líneas celulares se determinó por incubación de las células a diversas concentraciones de compuesto durante 6 días.

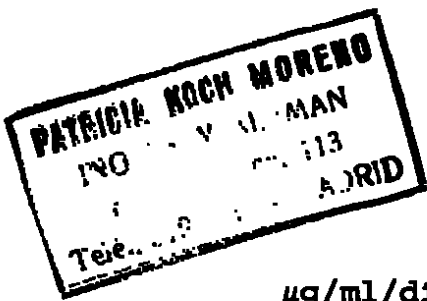
Se determinaron entonces los efectos antiproliferativos por recuento directo de células. El PPTN inhibió el crecimiento de la línea celular MCF-7 ER positiva. La CI_{50} para la inhibición del crecimiento era aproximadamente de 3 a 5 x 10⁻¹¹ M. En líneas celulares MDA-MB-231 ER negativas, el compuesto no inhibió la proliferación celular. Estos resultados indican que la inhibición del crecimiento era específica de ER y no debida a la citotoxicidad, ya que el compuesto no tenía un efecto mensurable sobre la línea celular ER negativa.

Ejemplo 3: Efecto del (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-

iletoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol (PPTN) en el Modelo de Rata Ovariectomizada: un modelo de osteoporosis postmenopáusica.

5 En mujeres, la deficiencia de estrógenos durante la menopausia da como resultado una renovación ósea aumentada que conduce a pérdida ósea. La ovariectomía en ratas produce deficiencia de estrógenos y una renovación ósea aumentada que conduce a pérdida ósea trabecular similar a
10 la observada en mujeres postmenopáusicas (Kalu, D.N., Bone and Mineral 1991, 15:175, Frost, H.M., Jee, W.S.S., Bone and Mineral 1992, 18:227, Wronski, T.J., Yen, C-F, Cells Materials 1991, (supl. 1):69). Las ratas OVX son pues un modelo apropiado para evaluar compuestos para la prevención
15 y tratamiento de osteoporosis postmenopáusica. La capacidad del PPTN de inhibir la pérdida ósea por deficiencia de estrógenos fue evaluada en ratas OVX de 5 meses de edad, ya que la ovariectomía produce pérdidas óseas significativas en las vértebras lumbares, tibia proximal
20 y metáfisis femoral distal (Ke, H.Z., et al., Endocrin 1995, 136:2435, Chen, H.K., et al., J. Bone Miner. Res. 1995, 10:1256).

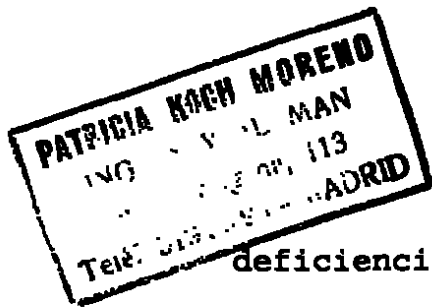
Se trataron ratas hembra OVX de cinco meses de edad
25 con PPTN en dosis orales de 0,733, 7,33, 73,3 y 733



306, ~~306~~

$\mu\text{g/ml/día}$, o 17α -etinilestradiol (EE) a $30 \mu\text{g/kg/día}$ (10 ratas por subgrupo) diariamente durante 4 semanas. El tratamiento oral empezó 1 día después de la cirugía. Un grupo de ratas simulacro tratadas con vehículo (n=10) y ratas OVX tratadas con vehículo (n=10) sirvieron como controles. Se inyectó calceína a 10 mg/kg subcutáneamente a todas las ratas 12 y 2 días antes de la necropsia como marcador óseo fluorocrómico para medir los parámetros histomorfométricos dinámicos óseos. Se determinaron los efectos del PPTN sobre los siguientes objetivos: (a) osteocalcina en suero, un marcador bioquímico de la renovación ósea, (b) densidad mineral ósea de las vértebras lumbares y metáfisis femoral distal, (c) histomorfometría ósea del quinto cuerpo vertebral lumbar y metáfisis tibial proximal.

Se determinó la concentración de osteocalcina por radioinmunoensayo. Cuatro semanas después de la cirugía, la concentración de osteocalcina aumentó significativamente en un 85% en controles OVX tratados con vehículo, comparado con los controles simulacro tratados con vehículo. Este aumento se previno completamente por tratamiento con PPTN a dosis $\geq 7,33 \mu\text{g/kg/día}$, o por tratamiento con EE. Por lo tanto, tanto $7,33 \mu\text{g/kg/día}$ de PPTN como EE previnieron el aumento de la concentración de osteocalcina inducida por

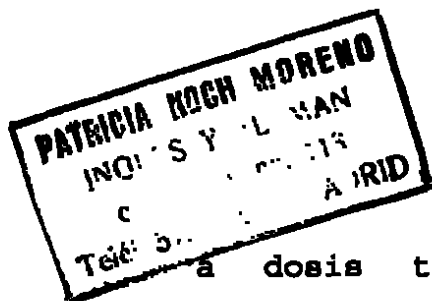


307 205

deficiencia de estrógenos en rata. Estos datos sugerían que el PPTN inhibe la renovación ósea inducida por deficiencia de estrógenos.

5 Se extrajeron de la primera a la sexta vértebras
lumbares de cada rata durante la necropsia. Estas se
exploraron ex vivo utilizando absorciometría de rayos X de
energía dual. Se analizaron las imágenes de barrido y se
determinaron el área ósea, el contenido mineral óseo (BMC)
10 y la densidad mineral ósea (BMD) de las vértebras lumbares
completas (WLV) y de LV1 a LV6. Las áreas óseas de WLV y
LV1 a LV6 no difirieron entre los grupos. Los cambios en
BMC fueron similares a los observados en BMD. Además, los
cambios en BMD de las WLV fueron idénticos a los observados
15 en cada una de las seis vértebras. Por lo tanto, sólo se
comunican los cambios en las vértebras lumbares completas.

A continuación de la ovariectomía con tratamiento de
vehículo, se encontró una reducción significativa en la BMD
20 de las vértebras lumbares 4 semanas después de la
ovariectomía. PPTN a todos los niveles de dosis y EE
previnieron totalmente la reducción de BMD vertebral
lumbar. Además, la BMD en ratas OVX tratadas con 73,3
 $\mu\text{g/kg/día}$ de PPTN aumentó significativamente comparada con
25 los controles simulacro y OVX. Estos datos indican que PPTN



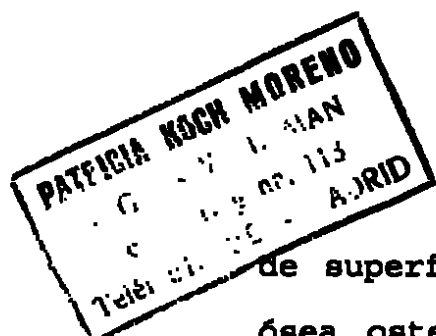
308 7

a dosis tan bajas como 0,733 $\mu\text{g/kg/día}$ prevenía completamente la pérdida ósea vertebral lumbar inducida por deficiencia de estrógenos.

5 Para comprender el mecanismo celular de los efectos protectores del hueso de PPTN a nivel de tejido, se utilizaron procedimientos histomorfométricos para determinar los efectos de PPTN sobre hueso poroso del quinto cuerpo vertebral lumbar en ratas OVX. La
10 ovariectomía produjo reducciones significativas del volumen óseo trabecular (área ósea trabecular dividida entre el área de espacio de médula, expresado en porcentaje) y del número trabecular, y un aumento significativo de la separación trabecular del quinto cuerpo vertebral lumbar.
15 Estos cambios inducidos por la ovariectomía fueron completamente prevenidos por el tratamiento con todas las dosis de PPTN y EE. Además, el número trabecular aumentó significativamente en ratas OVX tratadas con EE o PPTN a 73,3 o 733 $\mu\text{g/kg/día}$ comparado con los controles simulacro.
20 Estos datos revelaron que el PPTN es un agente protector del hueso en ratas deficientes en estrógenos. La DE_{50} de PPTN en la prevención de la masa y estructura ósea porosa vertebral lumbar en ratas OVX era menor de 0,733 $\mu\text{g/kg/día}$.

o

25 Se encontró un aumento significativo en el porcentaje



309 /

de superficie erosionada (+59%), un índice de resorción ósea osteoclástica, en ratas OVX tratadas con vehículo comparado con controles simulacro tratados con vehículo. De manera similar a EE, el PPTN a todos los niveles de dosis redujo significativamente el porcentaje de superficie erosionada en ratas OVX comparado con controles simulacro. Por lo tanto, el PPTN previno la pérdida ósea en ratas OVX por inhibición de la resorción ósea asociada con deficiencia de estrógenos.

10

La ovariectomía dio como resultado un aumento significativo de la tasa de formación de hueso (BFR, cantidad de formación de hueso por unidad de superficie ósea), un índice de la renovación ósea, mientras que EE y PPTN a todos los niveles de dosis inhibieron este aumento.

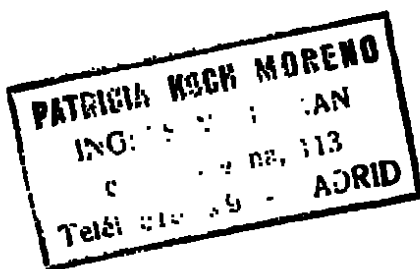
15

La tasa de renovación ósea aumentó significativamente en ratas OVX tratadas con vehículo comparado con controles simulacro tratados con vehículo. La tasa de renovación ósea en ratas OVX tratadas con PPTN o EE no difería de los controles simulacro, indicando que PPTN a todos los niveles de dosis y EE prevenían completamente el aumento de la renovación ósea asociada con deficiencia de estrógenos.

20

En resumen, PPTN prevenía la pérdida ósea vertebral

25

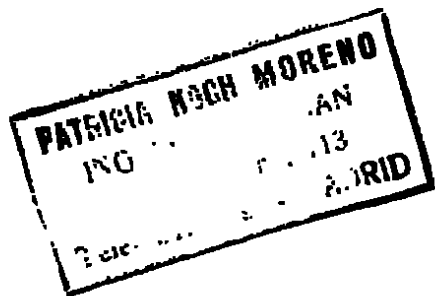


3/0
2/2

lumbar por inhibición de la resorción ósea y la renovación
ósea asociada con deficiencia de estrógenos de manera
indistinguible del estrógeno. La DE_{50} de PPTN en la
conservación de hueso trabecular en este modelo era menor
5 de 0,733 $\mu\text{g/kg/día}$.

Utilizando absorciometría de rayos X de energía dual,
se exploró el fémur derecho de cada rata ex vivo. Se
determinaron la densidad mineral ósea (BMD) de las
10 metáfisis femorales distales (segundos 0,5 cm del extremo
distal del fémur) y el fémur proximal (los primeros 0,5 cm
del extremo proximal del fémur, que contiene la cabeza,
cuello y trocánter mayor femorales).

15 Cuatro semanas después de la ovariectomía en ratas
tratadas con vehículo, la BMD de las metáfisis femorales
distales y fémures proximales se redujo significativamente.
EE previno la reducción de BMD en las metáfisis femorales
distales, pero no tuvo efecto en la BMD femoral proximal.
20 En ratas OVX tratadas con PPTN a 0,733 o 7,33 $\mu\text{g/kg/día}$,
la BMD de las metáfisis femorales distales y el fémur
proximal no difería de los controles OVX. Sin embargo, el
PPTN a 73,3 y 733 $\mu\text{g/kg/día}$ prevenía completamente la
reducción de BMD de las metáfisis femorales distales y
25 fémur proximal en ratas OVX.



311
3/9

Para determinar el efecto de PPTN sobre las metáfisis de huesos largos, se realizaron análisis histomorfométricos en la tibia proximal. El volumen óseo trabecular se redujo significativamente en controles OVX tratados con vehículo comparado con los controles simulacro. PPTN a dosis $\geq 7,33$ $\mu\text{g/kg/día}$ tenía un volumen óseo trabecular significativamente mayor comparado con los controles OVX. A $0,733 \mu\text{g/kg/día}$, PPTN no tuvo un efecto significativo sobre el volumen óseo trabecular. La DE_{50} de PPTN en la conservación de la masa ósea trabecular tibial proximal en ratas OVX estaba entre $0,733$ y $7,33 \mu\text{g/kg/día}$.

Se encontraron aumentos significativos en los índices de resorción ósea osteoclástica (número de osteoclastos por milímetro de superficie de hueso y porcentaje de superficie de osteoclasto) en ratas OVX tratadas con vehículo comparado con los controles simulacro tratados con vehículo. De manera similar a EE, el PPTN a niveles de dosis de $7,33$, $73,7$ y $733 \mu\text{g/kg/día}$ redujo significativamente el número de osteoclastos por milímetro de superficie ósea y el porcentaje de superficie de osteoclasto, comparado con los controles simulacro y OVX. Además, el porcentaje de superficie de osteoclasto se redujo significativamente en ratas OVX tratadas con PPTN a $0,733 \mu\text{g/kg/día}$ comparado con los controles OVX.

La ovariectomía aumentó significativamente la tasa de renovación ósea en hueso trabecular tibial proximal comparado con los controles simulacro tratados con vehículo. La tasa de renovación ósea en ratas OVX tratadas con PPTN o EE no difería de la de los controles simulacro, con la excepción de PPTN a la dosis de 0,733 $\mu\text{g/kg/día}$, indicando que el PPTN a dosis de 7,33 a 733 $\mu\text{g/kg/día}$ prevenía el aumento en renovación ósea asociado con la deficiencia de estrógenos y la mantenía a los niveles de control simulacro.

En resumen, el PPTN tenía efectos similares en la conservación de la densidad mineral ósea y volumen óseo trabecular tanto en tibia proximal como en vértebras lumbares. La discrepancia entre vértebras lumbares y tibia proximal en la respuesta a la administración de PPTN se encontró sólo a 0,733 $\mu\text{g/kg/día}$, lo que indicaba que PPTN a 0,733 $\mu\text{g/kg/día}$ prevenía completamente la pérdida ósea en vértebras lumbares y no conseguía hacerlo en tibia proximal. Por lo tanto, la DE_{50} de PPTN en la conservación de masa ósea porosa e inhibición de resorción ósea era menor de 0,733 $\mu\text{g/kg/día}$ en vértebras lumbares y entre 0,733 y 73,3 $\mu\text{g/kg/día}$ en tibia proximal.

Ejemplo 4: Reducción de los niveles de colesterol de conejos blancos de Nueva Zelanda alimentados con colesterol al 0,2%.

5 Se alimentaron conejos blancos de Nueva Zelanda (hembras, de 3-4 meses de edad, de peso menor de 3 kg), seis en cada grupo, con una dieta control de colesterol al 0,2% (100 g diarios de comida de conejos que contenía 0,2 g de colesterol) o una dieta de colesterol al 0,2% y una
10 composición farmacéutica que contenía un agonista/antagonista de estrógeno o una dieta de colesterol al 0,2% y una composición farmacéutica que contenía una estatina o una dieta de colesterol al 0,2% y una
15 composición farmacéutica que contenía un agonista/antagonista de estrógeno y una estatina a una dosis equivalente a las dosis de agonista/antagonista de estrógeno y estatina administradas a los grupos que reciben
20 dieta que contenía sólo agonista/antagonista de estrógeno y sólo estatina. Después de 56 días, se recoge el plasma o suero de los conejos y se determinan los niveles de colesterol utilizando el procedimiento enzimático de Mao, et al., Clin. Chem. (1983) 29:1890-1897.

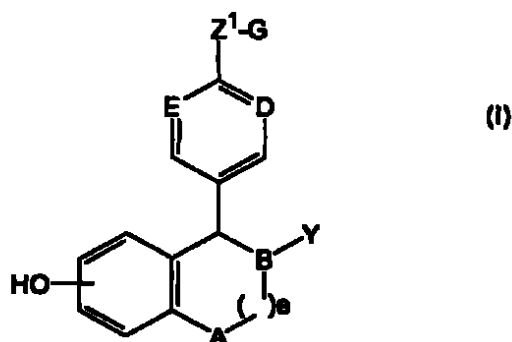
REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:
- (a) un agonista/antagonista de estrógeno, y
 - (b) una estatina.

5

2. Una composición farmacéutica como la de la reivindicación 1, en la que el citado agonista/antagonista de estrógeno es un compuesto de la siguiente fórmula (I):

10



15

en la que

A se selecciona de CH₂ y NR,

B, D y E se seleccionan independientemente de CH y N,

Y es

20

(a) fenilo, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁴,

(b) naftilo, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁴,

(c) cicloalquilo C₃-C₈, opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de

25

R⁴,

(d) cicloalqueno C₃-C₈, opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁴,

5 (e) un heterociclo de cinco miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por -O-, -NR²- y -S(O)_n-, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁴,

10 (f) un heterociclo de seis miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por -O-, -NR²- y -S(O)_n-, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁴, o

(g) un sistema de anillos bicíclico que consta de un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros
15 condensado con un anillo fenilo, conteniendo el citado anillo heterocíclico hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por -O-, -NR²- y -S(O)_n-, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁴,

20 Z¹ es

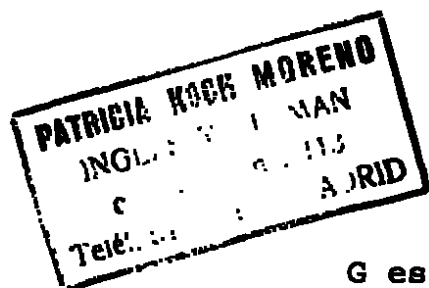
(a) - (CH₂)_pW(CH₂)_q-,

(b) -O(CH₂)_pCR³R⁶-,

(c) -O(CH₂)_pW(CH₂)_q-,

(d) -OCHR²CHR³-, o

25 (e) -SCHR²CHR³-,

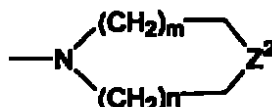


85

G es

(a) $-NR^7R^8$,

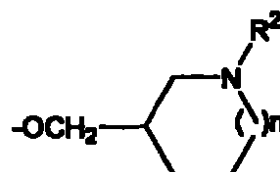
(b)



5

en la que n es 0, 1 o 2, m es 1, 2 o 3, Z^2 es $-NH-$, $-O-$, $-S-$, o $-CH_2-$, opcionalmente condensado en átomos de carbono adyacentes con uno o dos anillos fenilo y, opcionalmente, sustituido independientemente en carbono con uno a tres sustituyentes y, opcionalmente, independientemente en nitrógeno con un sustituyente químicamente adecuado seleccionado de R^4 , o

(c) una amina bicíclica que contiene 5 a 12 átomos de carbono, o formando puente o condensada y opcionalmente sustituida con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 , o

20 Z^1 y G en combinación pueden ser

W es

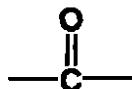
(a) $-CH_2-$,(b) $-CH=CH-$,(c) $-O-$,

25

(d) $-NR^2-$,

(e) $-\dot{S}(O)_2-$

(f)



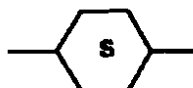
(g) $-\text{CR}^2(\text{OH})-$,

5

(h) $-\text{CONR}^2-$,

(i) $-\text{NR}^2\text{CO}-$,

(j)



o,

(k) $-\text{C}=\text{C}-$,

10

R es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ,

R^2 y R^3 son independientemente

(a) hidrógeno, o

(b) alquilo C_1-C_4 ,

R^4 es

15

(a) hidrógeno,

(b) halógeno,

(c) alquilo C_1-C_6 ,

(d) alcoxi C_1-C_4 ,

(e) aciloxi C_1-C_4 ,

20

(f) alquiltio C_1-C_4 ,

(g) alquisulfinilo C_1-C_4 ,

(h) alquisulfonilo C_1-C_4 ,

(i) hidroxialquilo C_1-C_4 ,

(j) arilalquilo C_1-C_4 ,

25

(k) $-\text{CO}_2\text{H}$,



318
378

- (l) -CN,
(m) -CONHOR,
(n) -SO₂NHR,
(o) -NH₂,
5 (p) alquilamino C₁-C₄,
(q) dialquilamino C₁-C₄,
(r) -NHSO₂R,
(s) -NO₂-
(t) -arilo, o
10 (u) -OH,

R⁵ y R⁶ son independientemente alquilo C₁-C₈ o forman conjuntamente un anillo carbocíclico C₃-C₁₀,

R⁷ y R⁸ son independientemente

- (a) fenilo,
15 (b) un anillo carbocíclico C₃-C₁₀, saturado o insaturado,
(c) un anillo heterocíclico C₃-C₁₀ que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de -O-, -N- y -S-,
(d) H,
20 (e) alquilo C₁-C₆, o
(f) forman un anillo de 3 a 8 miembros que contiene nitrógeno con R⁵ o R⁶,

R⁷ y R⁸ en forma lineal o de anillo pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes
25 seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₆, halógeno,

alcoxi, hidroxí y carboxi,

un anillo formado por R^7 y R^8 puede estar opcionalmente condensado con un anillo fenilo,

e es 0, 1 o 2,

5 m es 1, 2 o 3,

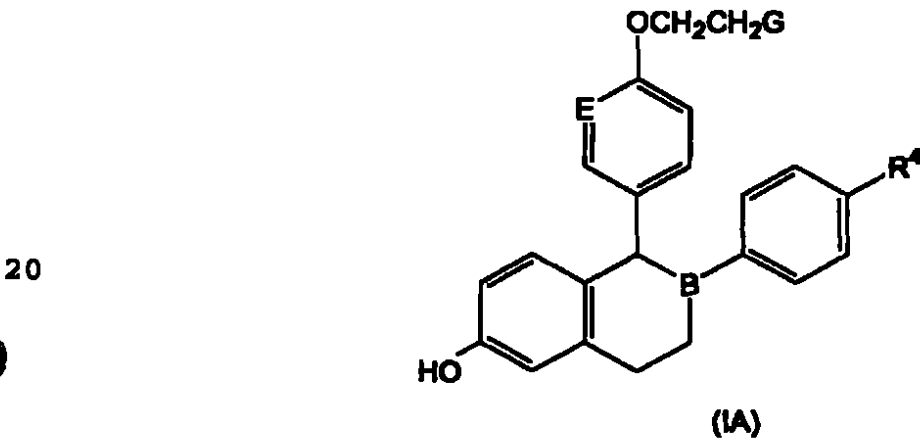
n es 0, 1 o 2,

p es 0, 1, 2 o 3,

q es 0, 1, 2 o 3,

o un isómero óptico o geométrico de éste, o una sal,
10 N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o promedicamento de éste farmacéuticamente aceptable.

3. Una composición farmacéutica como la de la reivindicación 2, en la que el citado agonista/antagonista
15 de estrógeno es un compuesto de fórmula (IA):



en la que G es
25

PATRICIA KOGH MORENO
ING. V. CAN
C. P. 113
Tel. 51. 1 - 4012

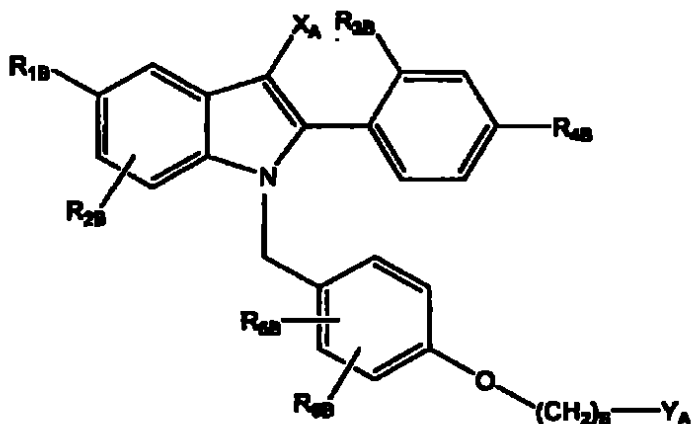


4. Una composición farmacéutica como la de la reivindicación 3, en la que el citado agonista/antagonista de estrógeno es (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol o un isómero óptico o geométrico de éste, o una sal, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o promedicamento de éste farmacéuticamente aceptable.

6. Una composición farmacéutica como la de la reivindicación 1, en la que el citado agonista/antagonista de estrógeno se selecciona del grupo constituido por tamoxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, raloxifeno, toremifeno,

centcromano, idoxifeno, 6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)bencil]naftalen-2-ol, {4-[2-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-il)etoxi]fenil}-[6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tiofen-3-il]metanona, EM-652, EM-800
5 y los isómeros ópticos o geométricos de éstos, y las sales, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y promedicamentos farmacéuticamente aceptables de éstos.

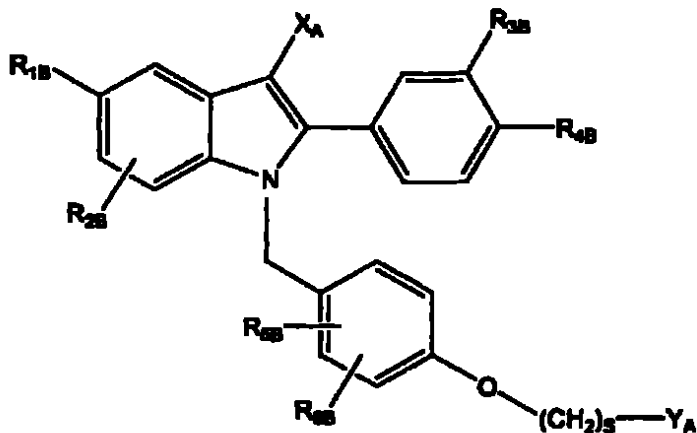
7. Una composición farmacéutica como la de la reivindicación 1, en la que el citado agonista/antagonista de estrógeno es un compuesto seleccionado de fórmulas V o VI:



(V)

20

25



(VI)

5

en las que;

10 R_{1B} se selecciona de H, OH, $-O-C(O)-$ alquilo C_1-C_{12} (cadena lineal o ramificada), $-O-$ alquilo C_1-C_{12} (cadena lineal, ramificada o cíclica) o halógenos o éteres halogenados C_1-C_4 ,

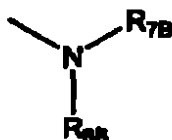
15 R_{2B} , R_{3B} , R_{4B} , R_{5B} y R_{6B} se seleccionan independientemente de H, OH, $-O-C(O)-$ alquilo C_1-C_{12} (cadena lineal o ramificada), $-O-$ alquilo C_1-C_{12} (cadena lineal, ramificada o cíclica), halógenos o éteres halogenados C_1-C_4 , ciano, alquilo C_1-C_6 (cadena lineal o ramificada), o trifluorometilo, con la condición de que cuando R_{1B} es H,
20 R_{2B} no es OH.

X_A se selecciona de H, alquilo C_1-C_6 , ciano, nitro, trifluorometilo y halógeno,

S es 2 o 3,

25 Y_A es el resto:

92



5 en el que:

a) R_{7B} y R_{8B} se seleccionan independientemente del grupo de H, alquilo C_1-C_6 , o fenilo opcionalmente sustituido por CN, alquilo C_1-C_6 (cadena lineal o ramificada), alcoxi C_1-C_6 (cadena lineal o ramificada), halógeno, -OH, -CF₃ o -OCF₃,

10 o

b) R_{7B} y R_{8B} se concatenan para formar un heterociclo de cinco miembros saturado que contiene un heteroátomo de nitrógeno, estando el heterociclo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C_1-C_4 , trihalometilo, alcoxi C_1-C_4 , trihalometoxi, aciloxi C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , alquilsulfinilo C_1-C_4 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , hidroxialquilo (C_1-C_4), -CO₂H, -CN,

15 -CONHR_{1B}, -NH₂, -NH(alquilo C_1-C_4), -N(alquilo C_1-C_4)₂,
20 -NH₂SO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂, o fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo (C_1-C_4), o

c) R_{7B} y R_{8B} se concatenan para formar un heterociclo de seis miembros saturado que contiene un heteroátomo de

25

nitrógeno, estando el heterociclo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁-C₄, trihalometilo, alcoxi C₁-C₄, trihalometoxi, aciloxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, hidroxialquilo (C₁-C₄), -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ o fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo (C₁-C₄), o

10

d) R_{7B} y R_{8B} se concatenan para formar un heterociclo de siete miembros saturado que contiene un heteroátomo de nitrógeno, estando el heterociclo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁-C₄, trihalometilo, alcoxi C₁-C₄, trihalometoxi, aciloxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, hidroxialquilo (C₁-C₄), -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ o fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo (C₁-C₄), o

20

e) R_{7B} y R_{8B} se concatenan para formar un heterociclo de ocho miembros saturado que contiene un heteroátomo de nitrógeno, estando el heterociclo opcionalmente sustituido

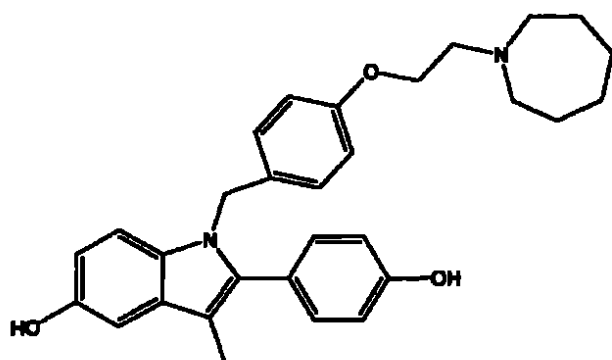
25

Con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C_1-C_4 , trihalometilo, alcoxi C_1-C_4 , trihalometoxi, aciloxi C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , alquilsulfinilo C_1-C_4 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , hidroxialquilo (C_1-C_4), $-CO_2H$, $-CN$, $-CONHR_{1B}$, $-NH_2$, $-NH(alquilo\ C_1-C_4)$, $-N(alquilo\ C_1-C_4)_2$, $-NHSO_2R_{1B}$, $-NHCOR_{1B}$, $-NO_2$ o fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo (C_1-C_4), o

10 f) R_{7B} y R_{8B} se concatenan para formar un heterociclo bicíclico saturado que contiene 6-12 átomos de carbono formando puente o condensado y que contiene un heteroátomo de nitrógeno, estando el heterociclo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados
15 independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C_1-C_4 , trihalometilo, alcoxi C_1-C_4 , trihalometoxi, aciloxi C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , alquilsulfinilo C_1-C_4 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , hidroxialquilo (C_1-C_4), $-CO_2H$, $-CN$, $-CONHR_{1B}$, $-NH_2$,
20 $-NH(alquilo\ C_1-C_4)$, $-N(alquilo\ C_1-C_4)_2$, $-NHSO_2R_{1B}$, $-NHCOR_{1B}$, $-NO_2$ o fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo (C_1-C_4),
o un isómero óptico o geométrico de éste, o una sal, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o promedicamento
25 de éste farmacéuticamente aceptable.

8. Una composición farmacéutica como la de la reivindicación 7, en la que el citado agonista/antagonista de estrógeno es el compuesto TSE-24 de fórmula Va siguiente:

5



(Va)

10

o un isómero óptico o geométrico de éste, o una sal, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o promedicamento de éste farmacéuticamente aceptable.

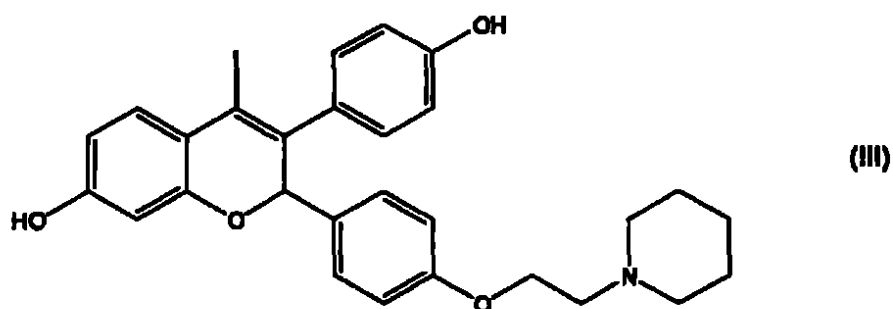
15

9. Una composición farmacéutica como la de la reivindicación 1, en la que el citado agonista/antagonista de estrógeno es EM-652 de fórmula III siguiente o EM-800 de fórmula IV siguiente:

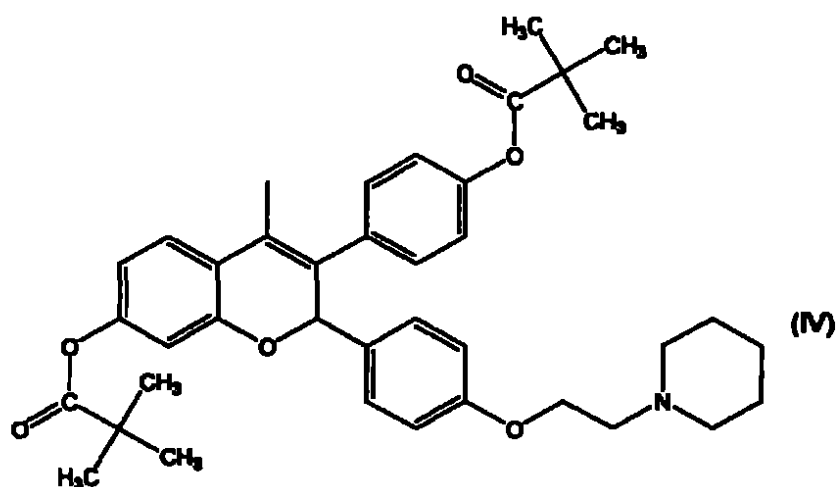
20

25

5



10



15

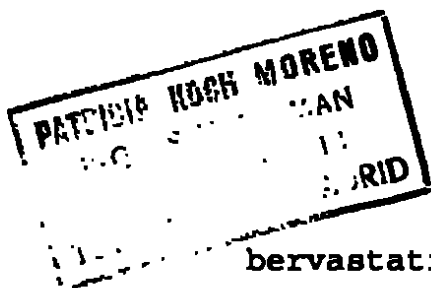
o un isómero óptico o geométrico de éstos, o una sal, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o promedicamento de éstos farmacéuticamente aceptable.

20

10. Una composición farmacéutica como la de la reivindicación 1, en la que la citada estatina es un miembro seleccionado del grupo constituido por simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, fluindostatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina,

25

dihidrocompactina, compactina, lovastatina, atorvastatina,

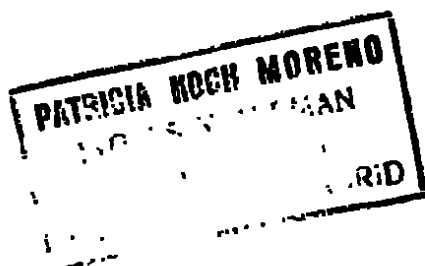


328

5 bervastatina, NK-104, ZD-4522 e isómeros ópticos y
geométricos de éstas, y sales de adición de ácido, N-
óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y
promedicamentos de éstas no tóxicos farmacológicamente
aceptables.

10 11. Una composición farmacéutica como la de la
reivindicación 2, en la que la citada estatina es un
miembro seleccionado del grupo constituido por
simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina,
fluindostatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina,
dihidrocompactina, compactina, lovastatina, atorvastatina,
15 bervastatina, NK-104, ZD-4522 e isómeros ópticos y
geométricos de éstas, y sales de adición de ácido, N-
óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y
promedicamentos de éstas no tóxicos farmacológicamente
aceptables.

20 12. Una composición farmacéutica como la de la
reivindicación 5, en la que la citada estatina es un
miembro seleccionado del grupo constituido por
simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina,
fluindostatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina,
dihidrocompactina, compactina, lovastatina, atorvastatina,
25 bervastatina, NK-104, ZD-4522 e isómeros ópticos y



329
7/8

geométricos de éstas, y sales de adición de ácido, N-
óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y
promedicamentos de éstas no tóxicos farmacológicamente
aceptables.

5

13. Una composición farmacéutica como la de la
reivindicación 8, en la que la citada estatina es un
miembro seleccionado del grupo constituido por
simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina,
10 fluindostatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina,
dihidrocompactina, compactina, lovastatina, atorvastatina,
bervastatina, NK-104, ZD-4522 e isómeros ópticos y
geométricos de éstas, y sales de adición de ácido, N-
óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y
15 promedicamentos de éstas no tóxicos farmacológicamente
aceptables.

14. Una composición farmacéutica como la de la
reivindicación 5, en la que la citada estatina es
20 atorvastatina o un isómero óptico o geométrico de ésta, o
una sal, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o
promedicamento de ésta farmacéuticamente aceptable.

15. Un procedimiento para estimular la formación de hueso
25 y/o prevenir la pérdida ósea y/o reducir el colesterol en

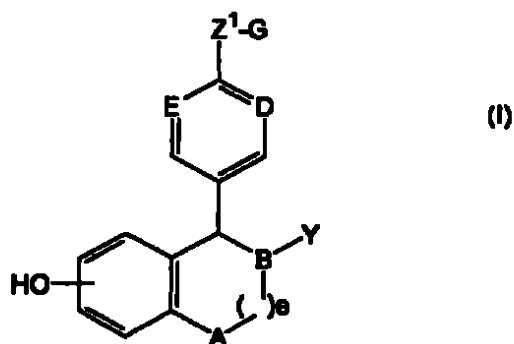
sangre que comprende:

coadministrar a un sujeto necesitado de ello una cantidad eficaz de un agonista/antagonista de estrógeno y una estatina.

5

16. Un procedimiento como el de la reivindicación 15, en el que el citado agonista/antagonista de estrógeno es un compuesto de fórmula siguiente (I):

10



15

en la que

A se selecciona de CH₂ y NR,

B, D y E se seleccionan independientemente de CH y N,

Y es

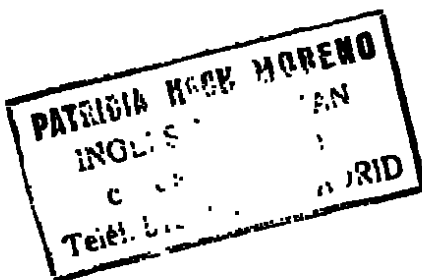
20

(a) fenilo, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁴,

(b) naftilo, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁴,

(c) cicloalquilo C₃-C₈, opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de

25



331
2

100

R⁴,

(d) cicloalqueno C₃-C₈, opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁴,

5 (e) un heterociclo de cinco miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por -O-, -NR²- y -S(O)_n-, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁴,

10 (f) un heterociclo de seis miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por -O-, -NR²- y -S(O)_n-, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁴, o

(g) un sistema de anillos bicíclico que consta de un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros
15 condensado con un anillo fenilo, conteniendo el citado anillo heterocíclico hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por -O-, -NR²- y -S(O)_n-, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁴,

20 Z' es

(a) - (CH₂)_pW(CH₂)_q- ,

(b) -O(CH₂)_pCR⁵R⁶- ,

(c) -O(CH₂)_pW(CH₂)_q- ,

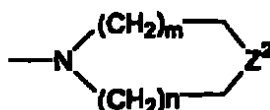
(d) -OCHR²CHR³- , o

25 (e) -SCHR²CHR³- ,

G es

(a) $-NR^7R^8$,

(b)



5

en la que n es 0, 1 o 2, m es 1, 2 o 3, Z^2 es $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, o $-\text{CH}_2-$, opcionalmente condensado en átomos de carbono adyacentes con uno o dos anillos fenilo y, opcionalmente, sustituido independientemente en carbono con uno a tres sustituyentes y, opcionalmente, independientemente en nitrógeno con un sustituyente químicamente adecuado seleccionado de R^4 , o

(c) una amina bicíclica que contiene 5 a 12 átomos de carbono, formando puente o condensada y opcionalmente sustituida con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 , o

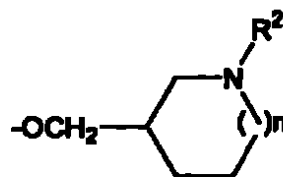
20 Z^1 y G en combinación pueden ser
W es

(a) $-\text{CH}_2-$,

(b) $-\text{CH}=\text{CH}-$,

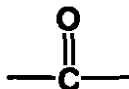
(c) $-\text{O}-$,

25 (d) $-\text{NR}^2-$,



(e) $-S(O)_n-$

(f)



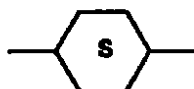
(g) $-CR^2(OH)-$,

5

(h) $-CONR^2-$,

(i) $-NR^2CO-$,

(j)



o,

(k) $-C \equiv C-$,

10

R es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ,

R^2 y R^3 son independientemente

(a) hidrógeno, o

(b) alquilo C_1-C_4 ,

R^4 es

15

(a) hidrógeno,

(b) halógeno,

(c) alquilo C_1-C_6 ,

(d) alcoxi C_1-C_4 ,

(e) aciloxi C_1-C_4 ,

20

(f) alquiltio C_1-C_4 ,

(g) alquisulfinilo C_1-C_4 ,

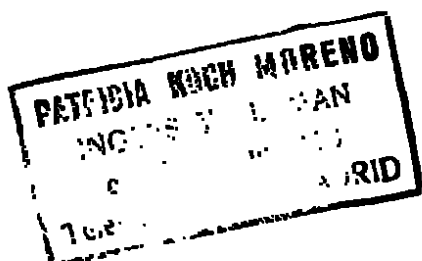
(h) alquisulfonilo C_1-C_4 ,

(i) hidroxialquilo C_1-C_4 ,

(j) arilalquilo C_1-C_4 ,

25

(k) $-CO_2H$,



334
276

103

- 5
- (l) -CN,
 - (m) -CONHOR,
 - (n) -SO₂NHR,
 - (o) -NH₂,
 - (p) alquilamino C₁-C₄,
 - (q) dialquilamino C₁-C₄,
 - (r) -NHSO₂R,
 - (s) -NO₂-
 - (t) -arilo, o
 - 10 (u) -OH,

R⁵ y R⁶ son independientemente alquilo C₁-C₈ o forman conjuntamente un anillo carbocíclico C₃-C₁₀,

R⁷ y R⁸ son independientemente

- (a) fenilo,
- 15 (b) un anillo carbocíclico C₃-C₁₀, saturado o insaturado,
- (c) un anillo heterocíclico C₃-C₁₀ que contiene hasta dos heterótomos seleccionados de -O-, -N- y -S-,
- (d) H,
- 20 (e) alquilo C₁-C₆, o
- (f) forman un anillo de 3 a 8 miembros que contiene nitrógeno con R⁵ o R⁶,

R⁷ y R⁸ en forma lineal o de anillo pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes
25 seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₆, halógeno,

alcoxi, hidroxí y carboxi,

un anillo formado por R^7 y R^8 puede estar opcionalmente condensado con un anillo fenilo,

e es 0, 1 o 2,

5 m es 1, 2 o 3,

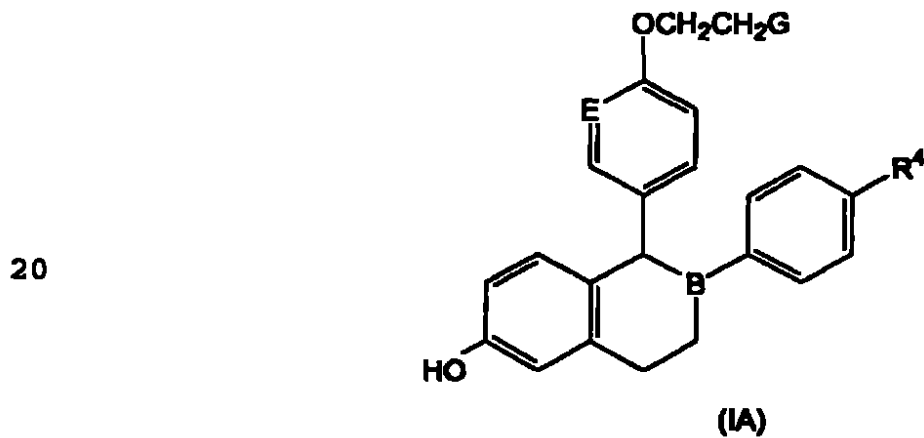
n es 0, 1 o 2,

p es 0, 1, 2 o 3,

q es 0, 1, 2 o 3,

o un isómero óptico o geométrico de éste, o una sal,
10 N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o promedicamento de éste farmacéuticamente aceptables.

17. Un procedimiento como el de la reivindicación 16, en el que el citado agonista/antagonista de estrógeno es un
15 compuesto de fórmula (IA):

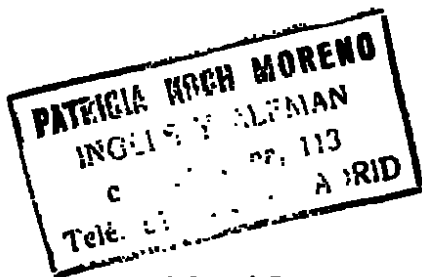


en la que G es

25



- 5 R^4 es H, OH, F o Cl, y B y E se seleccionan
independientemente de CH y N o un isómero óptico o
geométrico de éste, o una sal, N-óxido, éster, sal de
amonio cuaternario o promedicamento de éste
farmacéuticamente aceptable.
- 10 18. Un procedimiento como el de la reivindicación 17, en
el que el citado agonista/antagonista de estrógeno es (-)-
cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-5,6,7,8-
tetrahidronaftalen-2-ol o un isómero óptico o geométrico
de éste, o una sal, N-óxido, éster, sal de amonio
15 cuaternario o promedicamento de éste farmacéuticamente
aceptable.
19. Un procedimiento como el de la reivindicación 18 en
ela que el citado agonista/antagonista de estrógeno está
20 en forma de una sal de D-tartrato.
20. Un procedimiento como el de la reivindicación 15, en
el que el citado agonista/antagonista de estrógeno se
selecciona del grupo constituido por tamoxifeno, 4-
25 hidroxitamoxifeno, raloxifeno, toremifeno, centcromano,



337
379.

106

idoxifeno, 6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-
etoxi)bencil]naftalen-2-ol, {4-[2-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-
2-il)etoxi]fenil}-[6-hidroxi-2-(4-
hidroxifenil)benzo[b]tiofen-3-il]metanona, EM-652, EM-800
5 y los isómeros ópticos o geométricos de éstos, y las sales,
N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y
promedicamentos farmacéuticamente aceptables de éstos.

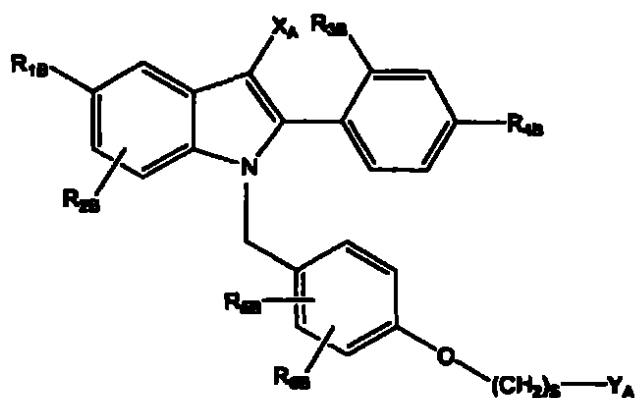
21. Un procedimiento como el de la reivindicación 15, en
10 el que el citado agonista/antagonista de estrógeno es un
compuesto seleccionado de las fórmula V o VI:

15

20

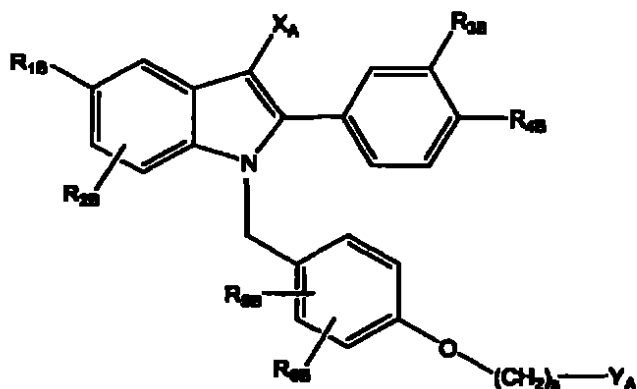
25

5



(V)

10



(VI)

15

en las que;

R_{1B} se selecciona de H, OH, $-O-C(O)-$ alquilo C_1-C_{12} (cadena lineal o ramificada), $-O-$ alquilo C_1-C_{12} (cadena lineal, ramificada o cíclica) o halógenos o éteres halogenados C_1-C_4 .

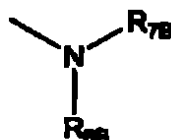
R_{2B} , R_{3B} , R_{4B} , R_{5B} y R_{6B} se seleccionan independientemente de H, OH, $-O-C(O)-$ alquilo C_1-C_{12} (cadena lineal o ramificada), $-O-$ alquilo C_1-C_{12} (cadena lineal, ramificada o cíclica), halógenos o éteres halogenados C_1-C_4 , ciano, alquilo C_1-C_6 (cadena lineal o ramificada), o

trifluorometilo, con la condición de que cuando R_{1B} es H,
 R_{2B} no es OH.

X_A se selecciona de H, alquilo C_1-C_6 , ciano, nitro,
5 trifluorometilo y halógeno,

S es 2 o 3,

Y_A es el resto:



10 en el que

a) R_{7B} y R_{8B} se seleccionan independientemente del grupo de
H, alquilo C_1-C_6 , o fenilo opcionalmente sustituido por CN,
alquilo C_1-C_6 (cadena lineal o ramificada), alcoxi C_1-C_6
(cadena lineal o ramificada), halógeno, -OH, -CF₃ o -OCF₃,
15 o

b) R_{7B} y R_{8B} se concatenan para formar un heterociclo
saturado de cinco miembros que contiene un heteroátomo de
nitrógeno, estando el heterociclo opcionalmente sustituido
20 con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del
grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo
 C_1-C_4 , trihalometilo, alcoxi C_1-C_4 , trihalometoxi, acíloxi
 C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , alquilsulfinilo C_1-C_4 , alquilsulfonilo
 C_1-C_4 , hidroxialquilo (C_1-C_4), -CO₂H, -CN,
25 -CONHR_{1B}, -NH₂, -NH(alquilo C_1-C_4), -N(alquilo C_1-C_4)₂,

-NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂, o fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo (C₁-C₄), o

5 c) R_{7B} y R_{8B} se concatenan para formar un heterociclo saturado de seis miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno, estando el heterociclo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁-C₄, trihalometilo, alcoxi C₁-C₄, trihalometoxi, aciloxi 10 C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, hidroxialquilo (C₁-C₄), -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ o fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo (C₁-C₄), o

15

d) R_{7B} y R_{8B} se concatenan para formar un heterociclo saturado de siete miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno, estando el heterociclo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo 20 C₁-C₄, trihalometilo, alcoxi C₁-C₄, trihalometoxi, aciloxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, hidroxialquilo (C₁-C₄), -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, 25 -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ o fenilo opcionalmente sustituido

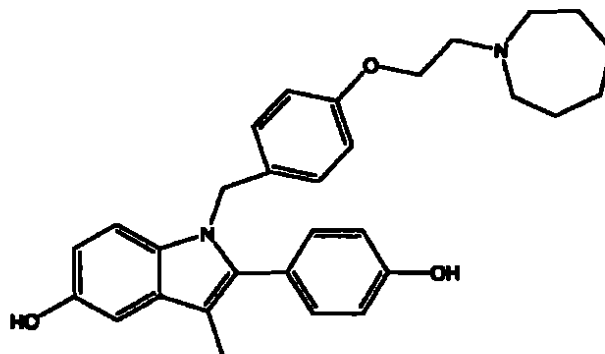
Con 1-3 alquilo (C_1-C_4), o

- e) R_{7B} y R_{8B} se concatenan para formar un heterociclo saturado de ocho miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno, estando el heterociclo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C_1-C_4 , trihalometilo, alcoxi C_1-C_4 , trihalometoxi, aciloxi C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , alquilsulfinilo C_1-C_4 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , hidroxialquilo (C_1-C_4), $-CO_2H$, $-CN$, $-CONHR_{1B}$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-NHSO_2R_{1B}$, $-NHCOR_{1B}$, $-NO_2$ o fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo (C_1-C_4), o
- f) R_{7B} y R_{8B} se concatenan para formar un heterociclo bicíclico saturado que contiene 6-12 átomos de carbono formando puente o condensado y que contiene un heteroátomo de nitrógeno, estando el heterociclo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C_1-C_4 , trihalometilo, alcoxi C_1-C_4 , trihalometoxi, aciloxi C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , alquilsulfinilo C_1-C_4 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , hidroxialquilo (C_1-C_4), $-CO_2H$, $-CN$, $-CONHR_{1B}$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-NHSO_2R_{1B}$, $-NHCOR_{1B}$,

-NO₂ o fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo (C₁-C₄),

o un isómero óptico o geométrico de éste, o una sal, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o promedicamento de éste farmacéuticamente aceptable.

22. Un procedimiento como el de la reivindicación 15, en el que el citado agonista/antagonista de estrógeno es el compuesto TSE-24 de fórmula Va siguiente:



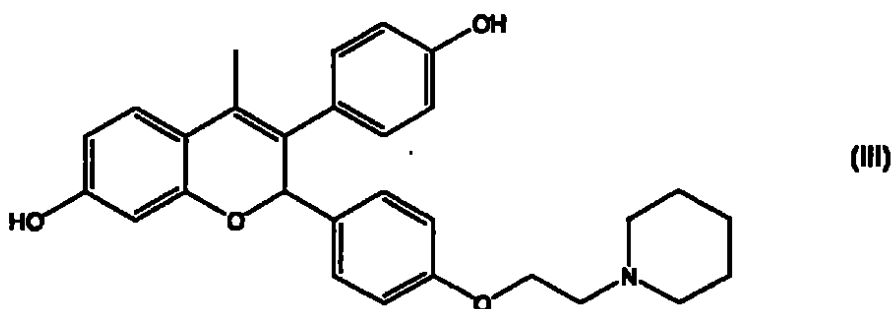
(Va)

o un isómero óptico o geométrico de éste, o una sal, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o promedicamento de éste farmacéuticamente aceptable.

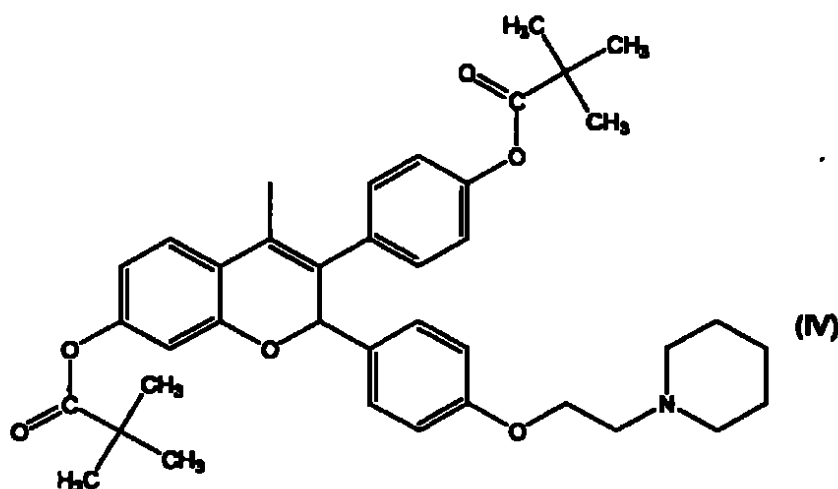
23. Un procedimiento como el de la reivindicación 15, en el que el citado agonista/antagonista de estrógeno es EM-652 de fórmula III siguiente o EM-800 de fórmula IV siguiente:

112

5



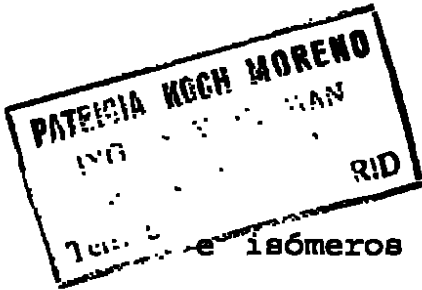
10



15

o un isómero óptico o geométrico de éstos, o una sal, N-
óxido, éster, sal de amonio cuaternario o promedicamento
de éstos farmacéuticamente aceptable.

20 24. Un procedimiento como el de la reivindicación 15, en
el que la citada estatina es un miembro seleccionado del
grupo constituido por simvastatina, pravastatina,
cerivastatina, mevastatina, fluindostatina, velostatina,
fluvastatina, dalvastatina, dihidrocompactina, compactina,
25 lovastatina, atorvastatina, bervastatina, NK-104, ZD-4522



344
345

e isómeros ópticos y geométricos de éstas, y sales de adición de ácido, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternarias y promedicamentos de éstas no tóxicos farmacológicamente aceptables.

5

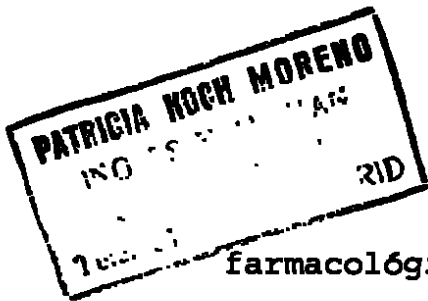
25. Un procedimiento como el de la reivindicación 16, en el que la citada estatina es un miembro seleccionado del grupo constituido por simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, fluindostatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, dihidrocompactina, compactina, lovastatina, atorvastatina, bervastatina, NK-104, ZD-4522 e isómeros ópticos y geométricos de éstas, y sales de adición de ácido, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y promedicamentos de éstas no tóxicos farmacológicamente aceptables.

15

26. Un procedimiento como el de la reivindicación 18, en el que la citada estatina es un miembro seleccionado del grupo constituido por simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, fluindostatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, dihidrocompactina, compactina, lovastatina, atorvastatina, bervastatina, NK-104, ZD-4522 e isómeros ópticos y geométricos de éstas, y sales de adición de ácido, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y promedicamentos de éstas no tóxicos

20

25



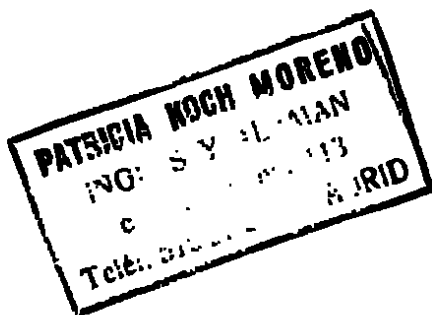
245
245

farmacológicamente aceptables.

27. Un procedimiento como el de la reivindicación 22, en el que la citada estatina es un miembro seleccionado del grupo constituido por simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, fluindostatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, dihidrocompactina, compactina, lovastatina, atorvastatina, bervastatina, NK-104, ZD-4522 e isómeros ópticos y geométricos de éstas, y sales de adición de ácido, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y promedicamentos de éstas no tóxicos farmacológicamente aceptables.

28. Un procedimiento como el de la reivindicación 16, en el que el tratamiento tiene una propensión concomitante reducida a los efectos adversos asociados con la administración de estrógenos.

29. Un procedimiento como el de la reivindicación 18, en el que la citada estatina es atorvastatina o un isómero óptico o geométrico de ésta, o una sal, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o promedicamento de ésta farmacéuticamente aceptable.



346
348

115

RESUMEN

Esta invención se refiere a procedimientos, composiciones farmacéuticas y estuches útiles en la estimulación de la formación de hueso y/o prevención de la pérdida ósea y reducción del colesterol en sangre. Las composiciones están compuestas por un agonista/antagonista de estrógeno como primer componente activo y una estatina como segundo componente activo y un vehículo, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones y procedimientos de tratamiento son eficaces, reduciendo sustancialmente la propensión concomitante a efectos adversos asociada con la administración de estrógenos.

PATRICIA KOCH MORENO
ING. S. Y. L. S. A. N.
C. Arguena, 113
Tel. 5195990 - MADRID

348
350

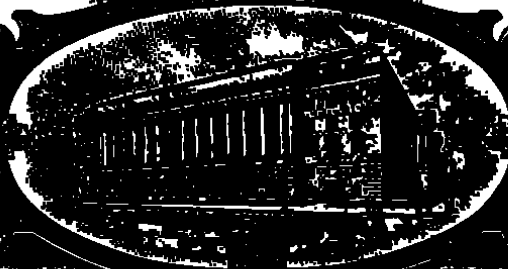
Doña PATRICIA KOCH MORENO, intérprete jurado de inglés y alemán, certifica que la adjunta es traducción fiel y completa al español del documento adjunto redactado en inglés.

En Madrid, a 23 NOV 2000

PATRICIA KOCH MORENO
ING. S. Y. L. S. A. N.
C. Arguena, 113
Tel. 5195990 - MADRID

[Handwritten signature]

PA 3008



349. *[Handwritten signature]*

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

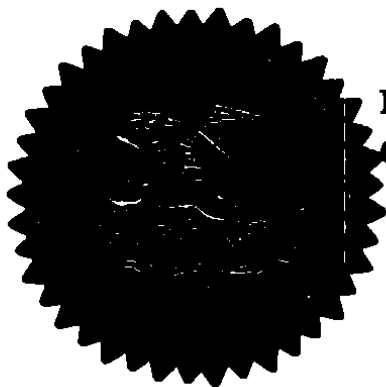
United States Patent and Trademark Office

September 20, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 60/205,327

FILING DATE: April 21, 2000



**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

[Handwritten signature of R. Blakeney]
R. BLAKENEY
Certifying Officer

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

A/PROV
350
25

04/21/00 is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53 (b)(2).

Docket Number		PC10633SWC	Type a plus sign (+) inside this box	+
INVENTOR(s)/APPLICANT(s)				
LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)	
Thompson	David	D.	Gales Ferry, CT	
Day	Wesley	W.	Old Lyme, CT	
Lee	Andrew	G.	Old Lyme, CT	
TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)				
COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING OSTEOPOROSIS AND LOWERING CHOLESTEROL				
CORRESPONDENCE ADDRESS				
Gregg C. Benson Pfizer Inc Patent Department Box 519, Eastern Point Road Groton, CT 06340				
ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)				
☒ Specification Number of Pages 44		☒ Claim(s) Number of Pages 20		
☒ Drawing(s) Number of Sheets 1		☒ Other (specify) Abstract 1 page		
METHOD OF PAYMENT (check one)				
☐ A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees ☒ The Commissioner is hereby authorized to charge all required filing fees to, and credit any overpayment to Deposit Account Number: 16-1445. Two copies of this page are enclosed.			PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT(\$)	\$150.00

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

☒ No.

☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are:

Respectfully submitted,

SIGNATURE

Steven W. Collier

DATE: 4/21/00

TYPED or PRINTED NAME

Steven W. Collier

REGISTRATION NO 42,429

(if appropriate)

☐ Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY

Express Mail No. EK506127326US

351
7/2/01

5

**COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING OSTEOPOROSIS
AND LOWERING CHOLESTEROL****FIELD OF THE INVENTION**

This invention relates to pharmaceutical compositions containing combinations of estrogen agonists / antagonists and statins, and pharmaceutically acceptable salts thereof, kits containing such combinations and methods of using such combinations to prevent bone loss and/or promote bone formation and to lower blood lipid levels. The compositions and methods are useful for treating subjects suffering from osteoporosis, bone fracture or deficiency, primary or secondary hyperparathyroidism, periodontal disease, metastatic bone disease, osteolytic bone disease, or undergoing orthopedic or oral surgery and treating cardiovascular disease, atherosclerosis and hyperlipidemia, or presenting with symptoms of cardiac risk.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Estrogen alters serum lipid concentrations, coagulation and fibrinolytic systems, antioxidant systems, and the production of other vasoactive molecules, such as nitric oxide and prostaglandins, all of which can influence the development of vascular disease.

The effects of estrogen therapy on serum lipid concentrations may result largely from estrogen-receptor-mediated effects on the hepatic expression of apoprotein genes. Many studies, including one large, randomized, controlled trial (The Writing Group for the PEPI Trial, *JAMA* 1995;273:199-208. [Erratum, *JAMA* 1995;274:1676.]) have documented that estrogen therapy in post-menopausal women decreases serum total cholesterol and low density lipoprotein (LDL) cholesterol concentrations, increases serum high-density lipoprotein (HDL) cholesterol and triglyceride concentrations, and decreases serum Lp(a) lipoprotein concentrations. Hepatic expression of the genes for several coagulation and fibrinolytic proteins is also regulated by estrogen through estrogen receptors.

60205327 42100

352 7

Statins inhibit the enzyme HMG-CoA reductase that catalyzes the conversion of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) to mevalonate in an early and rate-limiting step in the cholesterol biosynthetic pathway. It is believed that this effect is responsible for statins being considered as potent lipid lowering agents. The bone-forming effect of statins may be due to their ability to increase bone formation rate possibly through the stimulation of growth factors such as bone morphogenic protein-2 (BMP-2) (Mundy, G., et al., Science, 1999;286:1946-1949).

Statins include such compounds as simvastatin, disclosed in U.S. 4,444,784; pravastatin, disclosed in U.S. 4,346,227; cerivastatin, disclosed in U.S. 5,502,199; mevastatin, disclosed in U.S. 3,983,140; velostatin, disclosed in U.S. 4,448,784 and U.S. 4,450,171; fluvastatin, disclosed in U.S. 4,739,073; compactin, disclosed in U.S. 4,804,770; lovastatin, disclosed in U.S. 4,231,938; dalvastatin, disclosed in European Patent Application Publication No. 738510 A2; flindostatin, disclosed in European Patent Application Publication No. 363934 A1; atorvastatin, disclosed in U.S. Patent No. 4,681,893; atorvastatin calcium, disclosed in U.S. Patent No. 5,273,995; dihydrocompactin, disclosed in U.S. 4,450,171; ZD-4522, disclosed in U.S. Patent No. 5,260,440; bervastatin, disclosed in U.S. Patent No. 5,082,859; and NK-104, disclosed in U.S. Patent No. 5,102,888.

High levels of blood cholesterol and blood lipids are conditions involved in the onset of atherosclerosis. It is well known that inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMG-CoA reductase) are effective in lowering the level of blood plasma cholesterol, especially low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), in man (Brown and Goldstein, N Engl J Med, 1981;305:515-517). It has now been established that lowering LDL-C levels affords protection from coronary heart disease (see, e.g., The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), Lancet, 1994;344:1383-89; and Shepherd, J. et al., Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia, N Engl J Med, 1995;333:1301-07).

Coronary heart disease is a multifactorial disease in which the incidence and severity are affected by the lipid profile, the presence of diabetes and the sex of the

60205327042100

353
751

subject. Incidence is also affected by smoking and left ventricular hypertrophy, which is secondary to hypertension. To meaningfully reduce the risk of coronary heart disease, it is important to manage the entire risk spectrum. For example, hypertension intervention trials have failed to demonstrate full normalization in cardiovascular mortality due to coronary heart disease. Treatment with cholesterol synthesis inhibitors in patients with and without coronary artery disease reduces the incidence of cardiovascular morbidity and the risk of mortality.

The incidence of cardiovascular disease differs significantly between men and women, in part because of differences in risk factors and hormones (Barrett-Connor E. Circulation 1997;95:252-64). The incidence of atherosclerotic diseases is low in premenopausal women, rises in post-menopausal women, and is reduced to premenopausal levels in post-menopausal women who receive estrogen therapy. (Barrett-Connor E., Circulation 1997;95:252-64; Stampfer M.J., et al., N Engl J Med 1991;325:756-62.; Grady D., et al., Ann Intern Med 1992;117:1016-37) Until recently, the atheroprotective effects of estrogen were attributed principally to the hormone's effects on serum lipid concentrations. However, estrogen-induced alterations in serum lipids account for only approximately one third of the observed clinical benefits of estrogen (Grady D., et al., Ann Intern Med 1992;117:1016-37; Mendelsohn M.E., Karas R.H. Curr Opin Cardiol 1994;9:619-26; Bush T.L., et al., Circulation 1987;75:1102-9). The results, however, can be nonetheless significant. It is now also believed that the direct actions of estrogen on blood vessels contribute substantially to the cardiovascular protective effects of estrogen (Mendelsohn M.E., Curr Opin Cardiol 1994;9:619-26; Farhat M.Y. et al., FASEB J 1996;10:615-24).

The hormone estrogen has a profound effect in the vascular system of both men and women although its administration is associated with other effects that can be undesirable. Estrogen increases vasodilatation and inhibits the response of blood vessels to injury and the development of atherosclerosis. Estrogen-induced vasodilatation occurs 5 to 20 minutes after estrogen has been administered and is not dependent on changes in gene expression; this action of estrogen is sometimes referred to as "nongenomic." The estrogen-induced inhibition of the response to vascular injury and the preventive effect of estrogen against atherosclerosis occur over a period of hours or days after estrogen

60205327 042100

354

treatment and are dependent on changes in gene expression in the vascular tissues; these actions are sometimes referred to as "genomic."

There are two estrogen receptors, estrogen receptor α and estrogen
 5 receptor β , both of which are members of the superfamily of steroid hormone
 receptors. (Walter P., et al., Proc Natl Acad Sci USA 1985;82:7889-93; Kuiper
 G.G.J.M., et al., Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:5925-30) Estrogen receptors α
 and β have considerable homology and, like all steroid hormone receptors, are
 transcription factors that alter gene expression when they are activated. (Walter
 10 P., et al., Proc Natl Acad Sci USA 1985;82:7889-93; Kuiper G.G.J.M., et al., Proc
Natl Acad Sci USA 1996;93:5925-30; Shibata H., et al., Recent Prog Horm Res
 1997;52:141-85; Evans R.M., Science 1988;240:889-95; Brown M., Hematol
Oncol Clin North Am 1994;8:101-12). Blood vessels are complex structures, with
 walls containing smooth-muscle cells and an endothelial cell lining. Vascular
 15 endothelial and smooth muscle cells bind estrogen with high affinity (Mendelsohn
 M.E., et al., Curr Opin Cardiol 1994;9:619-26; Farhat M.Y., et al., FASEB J
 1996;10:615-24) and estrogen receptor α has been identified in both types of
 vascular cells in women and men, (Karas R.H., et al., Circulation
 1994;89:1943-50; Losordo D.W., et al., Circulation 1994;89:1501-10; Venkov
 20 C.D., et al., Circulation 1996;94:727-33; Kim-Schulze S., et al., Circulation
 1996;94:1402-7; Caulin-Glaser T., et al., J Clin Invest 1996;98:36-42) as well as
 in myocardial cells (Grohe C., et al., FEBS Lett 1997;416:107-12).

Estrogen receptor α activates specific target genes in vascular
 25 smooth-muscle and endothelial cells (Karas R.H., et al., Circulation
 1994;89:1943-50, Venkov C.D., et al., Circulation 1996;94:727-33; Kim-Schulze
 S., et al., Circulation 1996;94:1402-7; Caulin-Glaser T., et al., J Clin Invest
 1996;98:36-42; Kolke H., et al., J Vasc Surg 1996;23:477-82). Estrogen receptor
 β is structurally and functionally distinct from estrogen receptor α . Functional
 30 estrogen receptor β is also present in myocardial cells, in which it regulates the
 expression of nitric oxide synthases.

Bone is a tissue that is subject to turnover. The osteoblasts that produce
 new bone and the osteoclasts that destroy bone balance bone homeostasis. The

60205327 42100

activities of these cells are regulated by a large number of cytokines and growth factors, many of which have now been identified and cloned. Mundy has described the current knowledge related to these factors (Mundy, G. R., Clin Orthop 1996;324:24-28; Mundy, G. R., J Bone Miner Res 1993;8:S505-10.

5

Growth factors that stimulate bone formation have been identified. Among these latter factors are transforming growth factor, the heparin-binding growth factors (acidic and basic fibroblast growth factor), the insulin-like growth factors (Insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor II), and a recently described family of proteins called bone morphogenetic proteins (BMPs). All of these growth factors have effects on other types of cells, as well as on bone cells. The BMPs are novel factors in the extended transforming growth factor β superfamily. The BMPs were identified by Wozney J., et al. Science 1988;242:1528-34, following earlier descriptions characterizing the biological activity in extracts of demineralized bone (Urist M., Science 1965;150: 893-99). Recombinant BMP2 and BMP4 can induce new bone formation when they are injected locally into the subcutaneous tissues of rats (Wozney J., Molec Reprod Dev 1992;32:160-67). These factors are expressed by normal osteoblasts as they differentiate, and have been shown to stimulate osteoblast differentiation and bone nodule formation in vitro as well as bone formation in vivo (Harris S., et al. J. Bone Miner Res 1994;9:855-83).

As osteoblasts differentiate from precursors to mature bone-forming cells, they express and secrete a number of enzymes and structural proteins of the bone matrix, including Type-1 collagen, osteocalcin, osteopontin and alkaline phosphatase (Stein G., et al. Curr Opin Cell Biol 1990;2:1018-27; Harris S., et al. (1994), supra). They also synthesize a number of growth regulatory peptides, which are stored in the bone matrix, and are presumably responsible for normal bone formation. These growth regulatory peptides include the BMPs (Harris S., et al. (1994), supra). In studies of primary cultures of fetal rat calvarial osteoblasts, BMPs 1, 2, 3, 4, and 6 are expressed by cultured cells prior to the formation of mineralized bone nodules (Harris S., et al. (1994), supra). Like alkaline phosphatase, osteocalcin and osteopontin, the BMPs are expressed by cultured osteoblasts as they proliferate and differentiate.

35

60205327 42100

356
BSC

In premenopausal women, 17β -estradiol produced by the ovaries is the chief circulating estrogen. Serum estradiol concentrations are low in preadolescent girls and increase at menarche. In women, they range from about 100 pg per milliliter (367 pmol per liter) in the follicular phase to about 600 pg per milliliter (2200 pmol per liter) at the time of ovulation. They may rise to nearly 20,000 pg per milliliter (70,000 pmol per liter) during pregnancy. After menopause, serum estradiol concentrations fall to values similar to or lower than those in men of similar age (5 to 20 pg per milliliter [18 to 74 pmol per liter]) (Yen, S.S.C. and Jaffe, R.B. eds. Reproductive Endocrinology, Physiology, Pathophysiology and Clinical Management, 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1991).

Breast cancer is a hormone-dependent disease. Women without functioning ovaries who never receive estrogen replacement do not develop breast cancer. The female-to-male ratio for the disease is about 150 to 1. A host of findings indicate that hormones play a critical role as promoters of the disease. For most epithelial malignancies, a log-log plot of incidence versus age shows a straight-line increase with every year of life. A similar plot for breast cancer shows the same straight-line increase, but with a decrease in slope beginning at the age of menopause. The three dates in a woman's life that have a major impact on breast cancer incidence are age of menarche, age at first full-term pregnancy, and age of menopause. Women who experience menarche at age 18 have only 50 to 60 percent of the lifetime breast cancer risk of women who experience menarche at age 12. Similarly, menopause occurring 10 years before the median age (52 years), whether natural or surgically induced, reduces lifetime breast cancer risk by about 35 percent. Compared with nulliparous women, women who have a first full-term pregnancy by age 18 have 30 to 40 percent the risk of breast cancer. Thus, length of menstrual life—particularly the fraction occurring before the first full-term pregnancy—is a substantial component of the total risk of breast cancer. This factor can account for 70 to 80 percent of the variation in breast cancer frequency in different countries.

International variation has provided some of the most important clues on hormonal carcinogenesis. A woman living to age 80 in North America has 1

60205327042100

357
76C

chance in 9 of developing invasive breast cancer. Asian women have one-fifth to one-tenth the risk of breast cancer of women in North America or Western Europe. Asian women have substantially lower concentrations of estrogens and progesterone. These differences cannot be explained on a genetic basis, because Asian women living in a Western environment have a risk identical to that of their Western counterparts. These women also differ markedly in height and weight from Asian women in Asia; height and weight are critical regulators of age of menarche and have substantial effects on plasma concentrations of estrogens. (Lippman, M.E., *Breast Cancer*, Chapter 91, in Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th ed., 1998). Thus despite the beneficial effects which estrogens play in maintaining health, the administration of estrogens may also cause adverse effects on a subject's health such as an increased risk of breast cancer breast cancer.

Menopause occurs naturally at an average age of 50 to 51 years in the USA. As ovaries age, response to pituitary gonadotropins (follicle-stimulating hormone [FSH] and luteinizing hormone [LH]) decreases, initially resulting in shorter follicular phases (thus, shorter menstrual cycles), fewer ovulations, decreased progesterone production, and more irregularity in cycles. Eventually, the follicle fails to respond and does not produce estrogen. The transitional phase, during which a woman passes out of the reproductive stage, begins before menopause. It is termed the climacteric or perimenopause, although many persons refer to it as menopause.

Premature menopause refers to ovarian failure of unknown cause that occurs before age 40. It may be associated with smoking, living at high altitude, or poor nutritional status. Artificial menopause may result from oophorectomy, chemotherapy, radiation of the pelvis, or any process that impairs ovarian blood supply.

The compositions and methods of the present invention act to promote bone formation, lower blood cholesterol and treat hyperlipidemia. These effects are accomplished by the compositions and methods of the invention with a substantial reduction of the concomitant liability of adverse effects associated with

60205327

42100

358
365

estrogen administration. Not being bound by any single theory, it is believed that administration of the estrogen agonist / antagonist of the invention results in a bone loss preventing effect and a lipid lowering effect distinct from that of statins.

The combined overall effect of combined treatment with estrogen agonists /
5 antagonists and statins is a beneficial one and is substantially free of the adverse effects attributed to estrogen administration.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWING

Figure 1 is a log-linear competition binding plot of PPTN and 17 β -estradiol to
10 human estrogen receptor. The X-axis represents percentage of radiolabeled estrogen bound to receptor. The Y-axis represents molar concentration of added ligand. Values are mean $\pm$ SEM.

SUMMARY OF THE INVENTION

15 This invention relates to pharmaceutical compositions useful for promoting bone formation and/or preventing bone loss and lowering blood cholesterol. The compositions are comprised of an estrogen agonist / antagonist and a statin and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent. The compositions exert an effect which is additive or greater than the sum of the individual effects of the
20 estrogen agonists / antagonists and statins when administered separately.

A second aspect of the invention relates to methods of promoting bone formation and/or preventing bone loss and lowering blood cholesterol. The methods comprise the administration of an effective amount of the
25 pharmaceutical compositions as described herein or co-administration of the active components of the compositions.

A third aspect of the invention is that the compositions for and methods of promoting bone formation and/or preventing bone loss and lowering blood
30 cholesterol while substantially reducing the concomitant liability of adverse effects associated with estrogen administration.

As a fourth aspect, the present invention provides for kits for use by a consumer to promote bone formation and/or prevent bone loss and lower blood

60205327042100

39

262

cholesterol. The kits comprise: a) a pharmaceutical composition comprising an estrogen agonist / antagonist and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent; b) a pharmaceutical composition comprising a statin and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent; and, optionally, c) instructions describing a method of using the pharmaceutical compositions for promoting bone formation and/or preventing bone loss and lowering blood cholesterol or another specific condition related to these effects. The instructions may also indicate that the kit is for promoting bone formation and/or preventing bone loss and lowering blood cholesterol or another specific condition related to these effects while substantially reducing the concomitant liability of adverse effects associated with estrogen administration. The estrogen agonist / antagonist and the statin contained in the kit may be optionally combined in the same pharmaceutical composition.

As a fifth aspect, the present invention provides for the use of estrogen agonists / antagonists of the present invention and statins for the manufacture of a medicament to promote bone formation and/or prevent bone loss and/or lower blood cholesterol. These indications are also treated by the medicament while substantially reducing the concomitant liability of adverse effects associated with estrogen administration.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention relates to compositions and methods for promoting bone formation and/or preventing bone loss and lowering blood cholesterol and treating hyperlipidemia. Unless otherwise specified, the following terms have the meanings as defined below:

As used herein, "limit" and "treat" are interchangeable terms as are "limiting" and "treating" and, as used herein, include preventative (e.g., prophylactic) and palliative treatment or the act of providing preventative or palliative treatment. The terms include a postponement of development of bone deficit symptoms and/or a reduction in the severity of such symptoms that will or are expected to develop. The terms further include ameliorating existing bone or cartilage deficits, preventing additional deficits, ameliorating or preventing the underlying metabolic causes of

60205327.012100

such deficits, preventing or reversing bone resorption and/or encouraging bone growth. Thus, the terms denote that a beneficial result has been conferred on a vertebrate subject with a cartilage, bone or skeletal deficit, or with the potential to develop such deficit. By "bone deficit" is meant an imbalance in the ratio of bone formation to bone resorption, such that, if unmodified, the subject will exhibit less bone than desirable, or the subject's bones will be less intact and coherent than desired. Bone deficit may also result from fracture, from surgical intervention or from dental or periodontal disease. By "cartilage defect" is meant damaged cartilage, less cartilage than desired, or cartilage that is less intact and coherent than desired. The terms further include the lowering of existing blood cholesterol levels and the prevention of the elevation of blood cholesterol levels and the symptoms and conditions caused or related to the blood cholesterol levels such as atherosclerosis and hyperlipidemia, or increased cardiac risk.

Representative uses of the compositions and methods of the present invention include: repair of bone defects and deficiencies, such as those occurring in closed, open and nonunion fractures; prophylactic use in closed and open fracture reduction; promotion of bone healing in plastic surgery; stimulation of bone ingrowth into non-cemented prosthetic joints and dental implants; elevation of peak bone mass in perimenopausal women, treatment of growth deficiencies; treatment of periodontal disease and defects, and other tooth repair processes; increase in bone formation during distraction osteogenesis; and treatment of other skeletal disorders, such as age-related osteoporosis in females or males, post-menopausal osteoporosis, glucocorticoid-induced osteoporosis or disuse osteoporosis and arthritis, or any condition that benefits from stimulation of bone formation. The compositions and methods of the present invention can also be useful in repair of congenital, trauma-induced or surgical resection of bone (for instance, for cancer treatment), and in cosmetic surgery. Further, the — compositions and methods of the present invention can be used for treating cartilage defects or disorders, and are useful in wound healing or tissue repair.

Bone or cartilage deficit or defect can be treated in vertebrate subjects by administering the compositions of the invention. The compositions of the invention may be administered systemically or locally. For systemic use, the compounds herein are formulated for parenteral (e.g., intravenous, subcutaneous,

00205327 42100

intramuscular, intraperitoneal, intranasal or transdermal) or enteral (e.g., oral or rectal) delivery according to conventional methods. Intravenous administration can be by a series of injections or by continuous infusion over an extended period. Administration by injection or other routes of discretely spaced administration can be performed at intervals ranging from weekly to once to three times daily. Alternatively, the compositions disclosed herein may be administered in a cyclical manner (administration of disclosed compound, followed by no administration, followed by administration of disclosed compositions, and the like). Treatment will continue until the desired outcome is achieved.

A "subject" is an animal including a human that is treatable with the compositions, methods and kits of the present invention. The term "subject" or "subjects" is intended to refer to both the male and female gender unless one gender is specifically indicated.

"Adverse effects associated with estrogen" include breast tenderness, bloating, headache, increased blood clotting and menstrual bleeding in women. Unopposed estrogen therapy increases the risk of endometrial carcinoma. Women on long-term estrogen therapy may have an increased risk that is not reversed by concurrent progestin (N Engl J Med 1995;332:1589). In men, the adverse effects of estrogen include increased blood clotting, gynecomastia, feminization and decreased libido.

The term "post-menopausal women" is defined to include not only women of advanced age who have passed through menopause, but also women who have been hysterectomized or for some other reason have suppressed estrogen production, such as those who have undergone long-term administration of corticosteroids, suffer from Cushings' syndrome or have gonadal dysgenesis.

"Breast cancer" is defined as a malignant proliferation of epithelial cells lining the ducts or lobules of the breast.

"Co-administration" of a combination of a estrogen agonist / antagonist and a statin means that these components can be administered together as a composition or as part of the same, unitary dosage form. "Co-administration" also

60205327-042100

includes administering an estrogen agonist / antagonist and a statin separately but as part of the same therapeutic treatment program or regimen. The components need not necessarily be administered at essentially the same time, although they can if so desired. Thus "co-administration" includes, for example, administering a estrogen agonist / antagonist and a statin as separate dosages or dosage forms, but at the same time. "Co-administration" also includes separate administration at different times and in any order. For example, where appropriate a patient may take one or more component(s) of the treatment in the morning and the one or more of the other component(s) at night.

10

An "estrogen agonist / antagonist" is a compound that affects some of the same receptors that estrogen does, but not all, and in some instances, it antagonizes or blocks estrogen. It is also known as a "selective estrogen receptor modulator" (SERM). Estrogen agonists / antagonists may also be referred to as antiestrogens although they have some estrogenic activity at some estrogen receptors. Estrogen agonists / antagonists are therefore not what are commonly referred to as "pure antiestrogens". Antiestrogens that can also act as agonists are referred to as Type I antiestrogens. Type I antiestrogens activate the estrogen receptor to bind tightly in the nucleus for a prolonged time but with impaired receptor replenishment (Clark, et al., Steroids 1973;22:707, Capony et al., Mol Cell Endocrinol, 1975;3:233).

60205327-042100

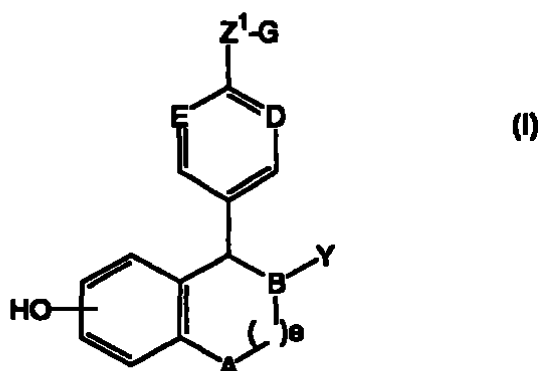
An estrogen agonist / antagonist and statin when co-administered either as part of the same pharmaceutical composition or as separate pharmaceutical compositions is/are effective in promoting bone formation and/or preventing bone loss and in reducing blood cholesterol. By producing these effects, the compositions and methods of the invention are suitable for treating a variety of conditions. These conditions include osteoporosis, including age-related osteoporosis and osteoporosis associated with post-menopausal hormone status. Other conditions characterized by the need for bone growth include primary and secondary hyperparathyroidism, disuse osteoporosis, diabetes-related osteoporosis, and glucocorticoid-related osteoporosis. The results of the methods in enhancing bone formation make the compositions and methods useful for bone repair and bone deficit conditions. Such conditions would include bone fracture and facial reconstruction surgery and bone segmental defects, periodontal disease,

35

363 | 363

metastatic bone disease, osteolytic bone disease and conditions where connective tissue repair would be beneficial, such as healing or regeneration of cartilage defects or injury. Such compositions and methods also are useful for treating subjects with cardiovascular disease, atherosclerosis and hyperlipidemia, or those subjects presenting with symptoms of cardiac risk.

Preferred estrogen agonists / antagonists of the present invention include the compounds described in US 5,552,412. Those compounds are described by formula (I) given below:



wherein:

30 A is selected from CH₂ and NR;

B, D and E are independently selected from CH and N;

Y is .

(a) phenyl, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R⁴;

35 (b) naphthyl, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R⁴;

(c) C₃-C₈ cycloalkyl, optionally substituted with 1-2 substituents independently selected from R⁴;

(d) C₃-C₈ cycloalkenyl, optionally substituted with 1-2 substituents independently selected from R⁴;

40 (e) a five membered heterocycle containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NR²- and -S(O)_n-, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R⁴;

60205327042100

8/14
JJC

(f) a six membered heterocycle containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NR²- and -S(O)_n-, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R⁴; or

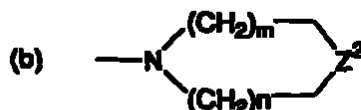
(g) a bicyclic ring system consisting of a five or six membered heterocyclic ring fused to a phenyl ring, said heterocyclic ring containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NR²- and -S(O)_n-, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R⁴;

Z¹ is

- (a) -(CH₂)_pW(CH₂)_q-;
 (b) -O(CH₂)_pCR⁵R⁶-;
 (c) -O(CH₂)_pW(CH₂)_q-;
 (d) -OCHR⁵CHR⁶-; or
 (e) -SCHR⁵CHR⁶-;

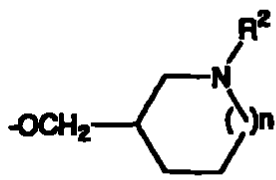
G is

- (a) -NR⁷R⁸;



wherein n is 0, 1 or 2; m is 1, 2 or 3; Z² is -NH-, -O-, -S-, or -CH₂-; optionally fused on adjacent carbon atoms with one or two phenyl rings and, optionally independently substituted on carbon with one to three substituents and, optionally, independently on nitrogen with a chemically suitable substituent selected from R⁴; or

(c) a bicyclic amine containing five to twelve carbon atoms, either bridged or fused and optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R⁴; or

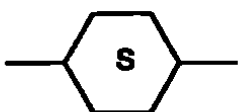


Z¹ and G in combination may be

W is

- (a) -CH₂-;
 (b) -CH=CH-;

865
895

(c) $-\text{O}-$;(d) $-\text{NR}^2-$;(e) $-\text{S}(\text{O})_n-$;(f) $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-$;(g) $-\text{CR}^2(\text{OH})-$;(h) $-\text{CONR}^2-$;(i) $-\text{NR}^2\text{CO}-$;(j) ; or(k) $-\text{C}\equiv\text{C}-$;R is hydrogen or C_1-C_6 alkyl; R^2 and R^3 are independently

(a) hydrogen; or

(b) C_1-C_4 alkyl; R^4 is

(a) hydrogen;

(b) halogen;

(c) C_1-C_6 alkyl;(d) C_1-C_4 alkoxy;(e) C_1-C_4 acyloxy;(f) C_1-C_4 alkylthio;(g) C_1-C_4 alkylsulfinyl;(h) C_1-C_4 alkylsulfonyl;(i) hydroxy (C_1-C_4)alkyl;(j) aryl (C_1-C_4)alkyl;(k) $-\text{CO}_2\text{H}$;(l) $-\text{CN}$;(m) $-\text{CONHOR}$;(n) $-\text{SO}_2\text{NHR}$;(o) $-\text{NH}_2$;(p) C_1-C_4 alkylamino;(q) C_1-C_4 dialkylamino;

60205327 42100

36 2/2

(r) $\text{-NHSO}_2\text{R}$;

(s) -NO_2 ;

(t) -aryl ; or

(u) -OH ;

5 R^5 and R^6 are independently $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl or together form a $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ carbocyclic ring;

R^7 and R^8 are independently

(a) phenyl;

(b) a $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ carbocyclic ring, saturated or unsaturated;

10 (c) a $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ heterocyclic ring containing up to two heteroatoms, selected from -O- , -N- and -S- ;

(d) H ;

(e) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl; or

(f) form a 3 to 8 membered nitrogen containing ring with R^6 or R^8 ;

15 R^7 and R^8 in either linear or ring form may optionally be substituted with up to three substituents independently selected from $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, halogen, alkoxy, hydroxy and carboxy;

a ring formed by R^7 and R^8 may be optionally fused to a phenyl ring;

e is 0, 1 or 2;

20 m is 1, 2 or 3;

n is 0, 1 or 2;

p is 0, 1, 2 or 3;

q is 0, 1, 2 or 3;

and optical and geometric isomers thereof; and nontoxic

25 pharmacologically acceptable acid addition salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts and prodrugs thereof.

By halo is meant chloro, bromo, iodo, or fluoro or by halogen is meant chlorine, bromine, iodine or fluorine.

30

By alkyl is meant straight chain or branched chain saturated hydrocarbon. Exemplary of such alkyl groups (assuming the designated length encompasses the particular example) are methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, tertiary butyl, pentyl, isopentyl, hexyl and isohexyl.

35

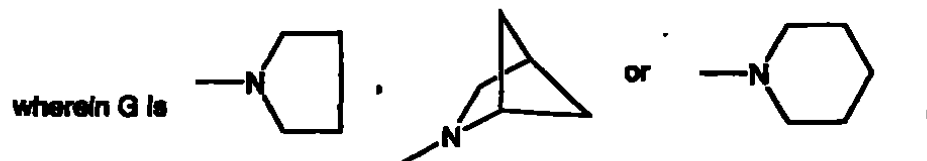
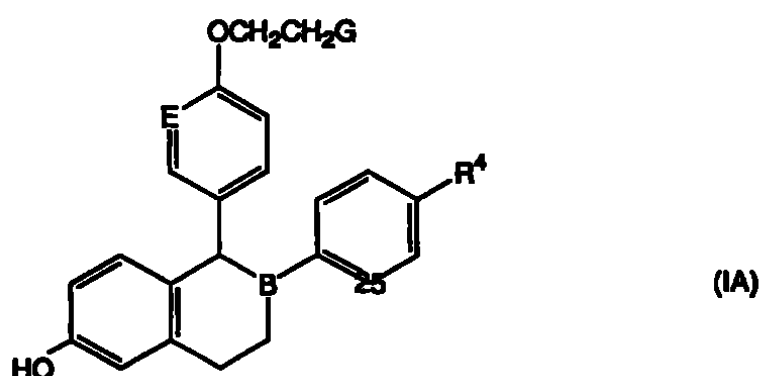
60205327-42100

367

By alkoxy is meant straight chain or branched chain saturated alkyl bonded through an oxy. Exemplary of such alkoxy groups (assuming the designated length encompasses the particular example) are methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tertiary butoxy, pentoxy, isopentoxy, hexoxy and isohexoxy.

The parenthetical negative or positive sign used herein in the nomenclature denotes the direction plane polarized light is rotated by the particular stereoisomer.

Additional preferred compounds of the invention also disclosed in U.S. Patent No. 5,552,412 are of the formula (IA):



R^4 is H, OH, F, or Cl; and B and E are independently selected from CH and N.

Especially preferred compounds for the compositions and methods of the invention are:

cis-6-(4-fluoro-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol;

(-)-*cis*-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol;

368 126

cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol;

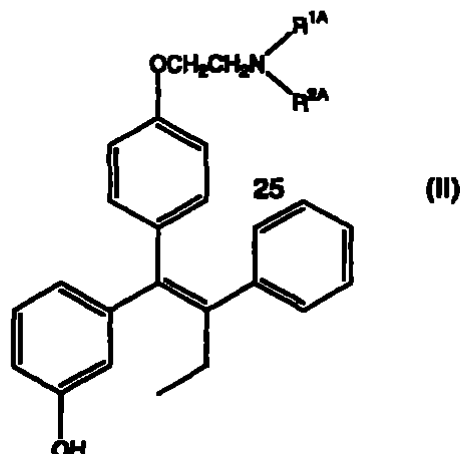
cis-1-[6'-pyrrolidinoethoxy-3'-pyridyl]-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene;

5 1-(4'-pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-(4'-fluorophenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

cis-6-(4-hydroxyphenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol; and

10 1-(4'-pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline and pharmaceutically acceptable salts thereof. An especially preferred salt of (-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol is the tartrate salt.

Other preferred estrogen agonists / antagonists are disclosed in U.S. Patent 5,047,431. The structure of these compounds is given by formula (II) below:



40 wherein

R^{1A} and R^{2A} may be the same or different and are either H, methyl, ethyl or a benzyl group; and optical or geometric isomers thereof; and pharmaceutically acceptable salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts, and prodrugs thereof.

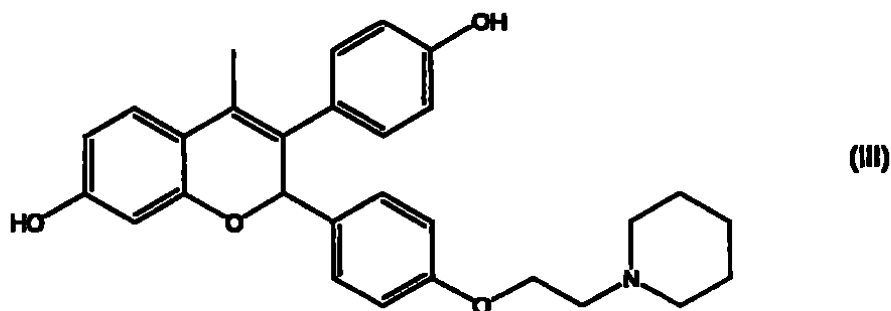
45

60205327 42100

369

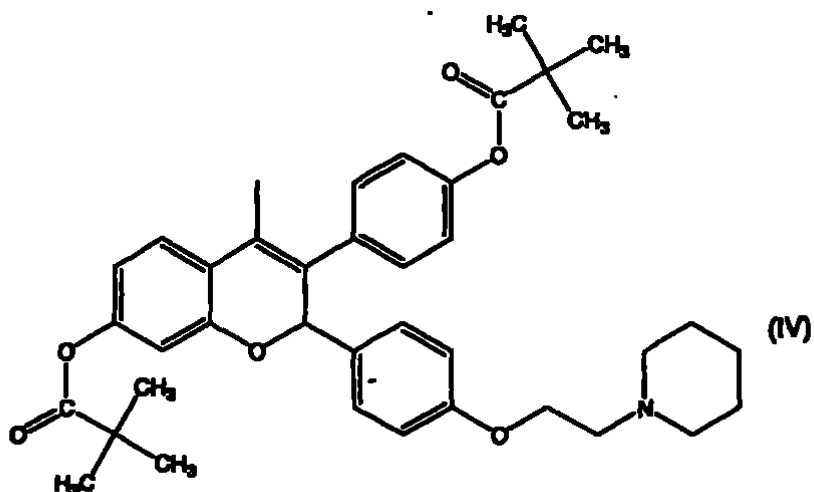
Additional preferred estrogen agonists / antagonists are tamoxifen: (ethanamine, 2-[4-(1,2-diphenyl-1-butenyl)phenoxy]-N,N-dimethyl, (Z)-2-, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate(1:1)) and other compounds as disclosed in U.S. Patent 4,536,516; 4-hydroxy tamoxifen (i.e., tamoxifen wherein the 2-phenyl moiety has a hydroxy group at the 4 position) and other compounds as disclosed in U.S. Patent 4,623,660; raloxifene: (methanone, [6-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]thien-3-yl][4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenyl]-, hydrochloride) and other compounds as disclosed in U.S. Patents 4,418,068; 5,393,763; 5,457,117; 5,478,847 and 5,841,790; toremifene: (ethanamine, 2-[4-(4-chloro-1,2-diphenyl-1-butenyl)phenoxy]-N,N-dimethyl-, (Z)-, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate (1:1) and other compounds as disclosed in U.S. Patents 4,896,949 and 4,996,225; centchroman: 1-[2-[[4-(methoxy-2,2, dimethyl-3-phenyl-chroman-4-yl)-phenoxy]-ethyl]-pyrrolidine and other compounds as disclosed in U.S. Patent 3,822,287; idoxifene: pyrrolidine, 1-[4-[1-(4-iodophenyl)-2-phenyl-1-butenyl]phenoxy]ethyl] and other compounds as disclosed in U.S. Patent 4,839,155; 6-(4-hydroxy-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-naphthalen-2-ol and other compounds as disclosed in U.S. Patent 5,484,795; and 4-[2-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-ethoxy]-phenyl]-[6-hydroxy-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzo[b]thiophen-3-yl]-methanone and other compounds as disclosed in published International patent application WO 95/10513.

Further preferred estrogen agonists / antagonists include EM-852 (as shown in formula (III)) and EM-800 (as shown in formula (IV)). The syntheses of EM-852 and EM-800 and the activity of various enantiomers is described in Gauthier et al., J. Med. Chem., 1997;40:2117-2122.



5

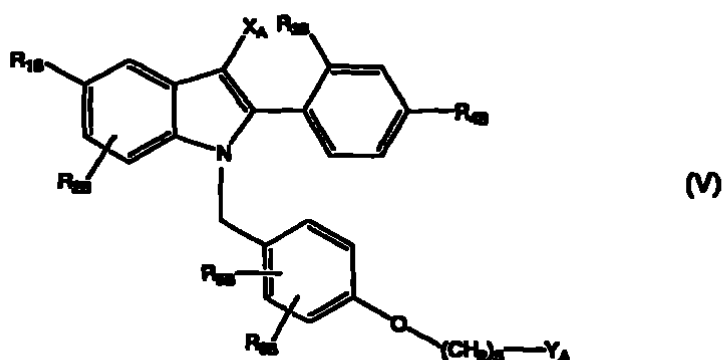
10



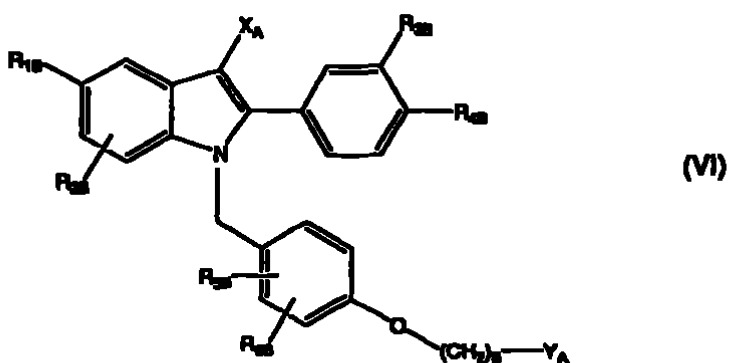
Further preferred estrogen agonists / antagonists include TSE 424 and other compounds disclosed in U.S. Patent 5,998,402, U.S. Patent 5,985,910, U.S. Patent 5,780,497, U.S. Patent 5,880,137, and European Patent Application EP 0802183 A1 including the compounds of the formulas V and VI, below.

20

25



30



371 173

wherein:

R_{1B} is selected from H, OH or the C_1 - C_{12} esters (straight chain or branched) or C_1 - C_{12} (straight chain or branched or cyclic) alkyl ethers thereof, or halogens; or C_1 - C_4 halogenated ethers including trifluoromethyl ether and trichloromethyl ether.

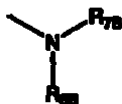
R_{2B} , R_{3B} , R_{4B} , R_{5B} , and R_{6B} are independently selected from H, OH or the C_1 - C_{12} esters (straight chain or branched) or C_1 - C_{12} alkyl ethers (straight chain or branched or cyclic) thereof, halogens, or C_1 - C_4 halogenated ethers including trifluoromethyl ether and trichloromethyl ether, cyano, C_1 - C_6 alkyl (straight chain or branched), or trifluoromethyl, with the proviso that, when R_{1B} is H, R_{2B} is not OH.

X_A is selected from H, C_1 - C_6 alkyl, cyano, nitro, trifluoromethyl, and halogen;

a is 2 or 3;

Y_A is selected from:

a) the moiety:



wherein R_{7B} and R_{8B} are independently selected from the group of H, C_1 - C_6 alkyl, or phenyl optionally substituted by CN, C_1 - C_6 alkyl (straight chain or branched), C_1 - C_6 alkoxy (straight chain or branched), halogen, -OH, - CF_3 , or - OCF_3 ;

b) a five-membered saturated, unsaturated or partially unsaturated heterocycle containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NH-, -N(C_1 - C_4 alkyl)-, -N=, and -S(O) $_u$, wherein u is an integer of from 0-2, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyl, halo, C_1 - C_4 alkyl, trihalomethyl, C_1 - C_4 alkoxy, trihalomethoxy, C_1 - C_4 acyloxy, C_1 - C_4 alkylthio, C_1 - C_4 alkylsulfinyl, C_1 - C_4 alkylsulfonyl, hydroxy (C_1 - C_4)alkyl, - CO_2H , -CN-, -CONHR $_{1B}$ -, -NH $_2$ -, C_1 - C_4

60205327-542100

372
785

alkylamino, di(C₁-C₄)alkylamino, -NHSO₂R_{1B}-, -NHCOR_{1B}-, -NO₂, and phenyl optionally substituted with 1-3 (C₁-C₄)alkyl;

c) a six-membered saturated, unsaturated or partially unsaturated heterocycle containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NH-, -N(C₁-C₄ alkyl)-, -N=, and -S(O)_u-, wherein u is an integer of from 0-2, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyl, halo, C₁-C₄ alkyl, trihalomethyl, C₁-C₄ alkoxy, trihalomethoxy, C₁-C₄ acyloxy, C₁-C₄ alkylthio, C₁-C₄ alkylsulfinyl, C₁-C₄ alkylsulfonyl, hydroxy (C₁-C₄)alkyl, -CO₂H-, -CN-, -CONHR_{1B}-, -NH₂-, C₁-C₄ alkylamino, di(C₁-C₄)alkylamino, -NHSO₂R_{1B}-, -NHCOR_{1B}-, -NO₂, and phenyl optionally substituted with 1-3 (C₁-C₄)alkyl;

d) a seven-membered saturated, unsaturated or partially unsaturated heterocycle containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NH-, -N(C₁-C₄ alkyl)-, -N=, and -S(O)_u-, wherein u is an integer of from 0-2, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyl, halo, C₁-C₄ alkyl, trihalomethyl, C₁-C₄ alkoxy, trihalomethoxy, C₁-C₄ acyloxy, C₁-C₄ alkylthio, C₁-C₄ alkylsulfinyl, C₁-C₄ alkylsulfonyl, hydroxy (C₁-C₄)alkyl, -CO₂H-, -CN-, -CONHR_{1B}-, -NH₂-, C₁-C₄ alkylamino, di(C₁-C₄)alkylamino, -NHSO₂R_{1B}-, -NHCOR_{1B}-, -NO₂, and phenyl optionally substituted with 1-3 (C₁-C₄)alkyl; or

e) a bicyclic heterocycle containing from 6-12 carbon atoms either bridged or fused and containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NH-, -N(C₁-C₄ alkyl)-, and -S(O)_u-, wherein u is an integer of from 0-2, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyl, halo, C₁-C₄ alkyl, trihalomethyl, C₁-C₄ alkoxy, trihalomethoxy, C₁-C₄ acyloxy, C₁-C₄ alkylthio, C₁-C₄ alkylsulfinyl, C₁-C₄ alkylsulfonyl, hydroxy (C₁-C₄)alkyl, -CO₂H-, -CN-, -CONHR_{1B}-, -NH₂-, -N=, C₁-C₄ alkylamino, di(C₁-C₄)alkylamino, -NHSO₂R_{1B}-, -NHCOR_{1B}-, -NO₂, and phenyl optionally substituted with 1-3 (C₁-C₄) alkyl; and optical or geometric isomers thereof; and nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts, and prodrugs thereof.

60205327 • 42100

373
378

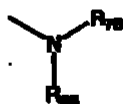
The more preferred compounds of this invention are those having the general structures V or VI, above, wherein:

5 R_{1B} is selected from H, OH or the C_1 - C_{12} esters or alkyl ethers thereof, and halogen;

10 R_{2B} , R_{3B} , R_{4B} , R_{5B} , and R_{6B} are independently selected from H, OH or the C_1 - C_{12} esters or alkyl ethers thereof, halogen, cyano, C_1 - C_8 alkyl, or trihalomethyl, preferably trifluoromethyl, with the proviso that, when R_{1B} is H, R_{2B} is not OH;

15 X_A is selected from H, C_1 - C_8 alkyl, cyano, nitro, trifluoromethyl, and halogen;

20 Y_A is the moiety:



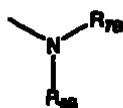
25 R_{7B} and R_{8B} are selected independently from H, C_1 - C_8 alkyl, or combined by $-(CH_2)_w$, wherein w is an integer of from 2 to 6, so as to form a ring, the ring being optionally substituted by up to three substituents selected from the group of hydrogen, hydroxyl, halo, C_1 - C_4 alkyl, trihalomethyl, C_1 - C_4 alkoxy, trihalomethoxy, C_1 - C_4 alkylthio, C_1 - C_4 alkylsulfinyl, C_1 - C_4 alkylsulfonyl, hydroxy (C_1 - C_4)alkyl, -
30 CO_2H , -CN, -CONH(C_1 - C_4), -NH₂, C_1 - C_4 alkylamino, C_1 - C_4 dialkylamino, -NHSO₂(C_1 - C_4), -HCO(C_1 - C_4), and -NO₂; and optical and geometric isomers thereof; and nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts, and prodrugs thereof.

35 The rings formed by a concatenated R_{7B} and R_{8B} , mentioned above, may include, but are not limited to, aziridine, azetidine, pyrrolidine, piperidine, hexamethylenamine or heptamethylenamine rings.

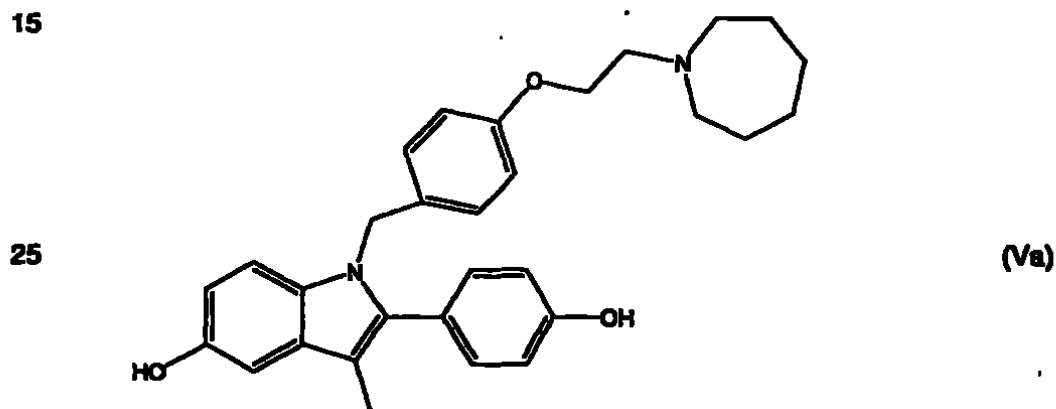
The most preferred compounds of structural formulas V and VI, above, are those wherein R_{1B} is OH; R_{2B} - R_{6B} are as defined above; X_A is selected from the
35 group of Cl, NO₂, CN, CF₃, or CH₃; Y_A is the moiety

01247-2250209

374



5 and R_{78} and R_{88} are concatenated together as $-(CH_2)_t$, wherein t is an integer of from 4 to 6, to form a ring optionally substituted by up to three substituents selected from the group of hydrogen, hydroxyl, halo, C_1 - C_4 alkyl, trihalomethyl, C_1 - C_4 alkoxy, trihalomethoxy, C_1 - C_4 alkylthio, C_1 - C_4 alkylsulfinyl, C_1 - C_4 alkylsulfonyl, hydroxy (C_1 - C_4)alkyl, $-CO_2H$, $-CN$, $-CONH(C_1-C_4)alkyl$, $-NH_2$, C_1 - C_4 alkylamino, $dl(C_1-C_4)alkylamino$, $-NHSO_2(C_1-C_4)alkyl$, $-NHCO(C_1-C_4)alkyl$, and $-NO_2$; and optical and geometric isomers thereof; and nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts, and prodrugs thereof including the compound, TSE-424, of formula (Va) below:



The pharmaceutically acceptable acid addition salts of the estrogen agonists / antagonists of this invention may be formed of the compound itself, or of any of its esters, and include the pharmaceutically acceptable salts which are often used in pharmaceutical chemistry. For example, salts may be formed with inorganic or organic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, sulfonic acids including such agents as naphthalenesulfonic, methanesulfonic and toluenesulfonic acids, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, tartaric acid, pyrosulfuric acid, metaphosphoric acid, succinic acid, formic acid, phthalic acid, lactic acid and the like, most preferable with hydrochloric acid, citric acid, benzoic acid, maleic acid, acetic acid and propionic acid.

60205327 42100

325
~~328~~

The estrogen agonists / antagonists of this invention, as discussed above, can be administered in the form of acid addition salts. The salts are conveniently formed, as is usual in organic chemistry, by reacting the compound of this invention with a suitable acid, such as have been described above. The salts are quickly formed in high yields at moderate temperatures, and often are prepared by merely isolating the compound from a suitable acidic wash as the final step of the synthesis. The salt-forming acid is dissolved in an appropriate organic solvent, or aqueous organic solvent, such as an alcohol, ketone or ester. On the other hand, if the compound of this invention is desired in the free base form, it is isolated from a basic final wash step, according to the usual practice. A preferred technique for preparing hydrochlorides is to dissolve the free base in a suitable solvent and dry the solution thoroughly, as over molecular sieves, before bubbling hydrogen chloride gas through it. It will also be recognized that it is possible to administer amorphous forms of the estrogen agonists / antagonists and statins.

The other active component of the combinations of this invention is a statin. The term "statin", where used in the description and the appendant claims, is synonymous with the terms "3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A reductase inhibitor" and "HMG-CoA reductase inhibitor." These three terms are used interchangeably throughout the description and appendant claims. As the synonyms suggest, statins are inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A reductase and as such are effective in lowering the level of blood plasma cholesterol and promoting bone formation. Statins and pharmaceutically acceptable salts thereof are particularly useful in preventing bone loss and/or promoting bone formation and in lowering low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels in mammals and particularly in humans.

The statins suitable for use herein include, but are not limited to, simvastatin, pravastatin, cerivastatin, mevastatin, fluindostatin, velostatin, fluvastatin, dalvastatin, dihydrocompactin, compactin, lovastatin, atorvastatin, bervastatin, NK-104 and ZD-4522 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

The statins disclosed herein are prepared by methods well known to those skilled in the art. Specifically, simvastatin may be prepared according to the method disclosed in U.S. 4,444,784. Pravastatin may be prepared according to the method

60205327-042100

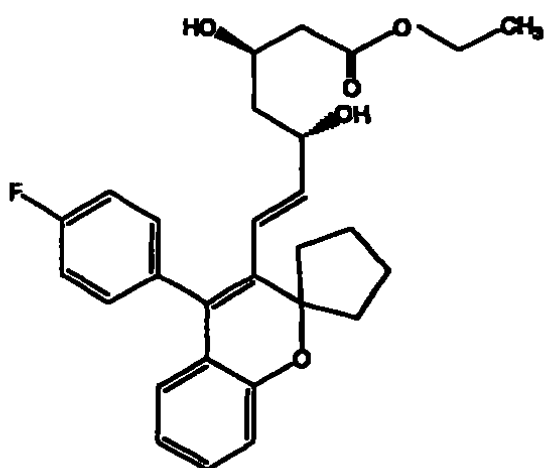
376

b2c

disclosed in U.S. 4,346,227. Cerivastatin may be prepared according to the method disclosed in U.S. 5,502,199. Cerivastatin may alternatively be prepared according to the method disclosed in European Patent Application Publication No. EP617019.

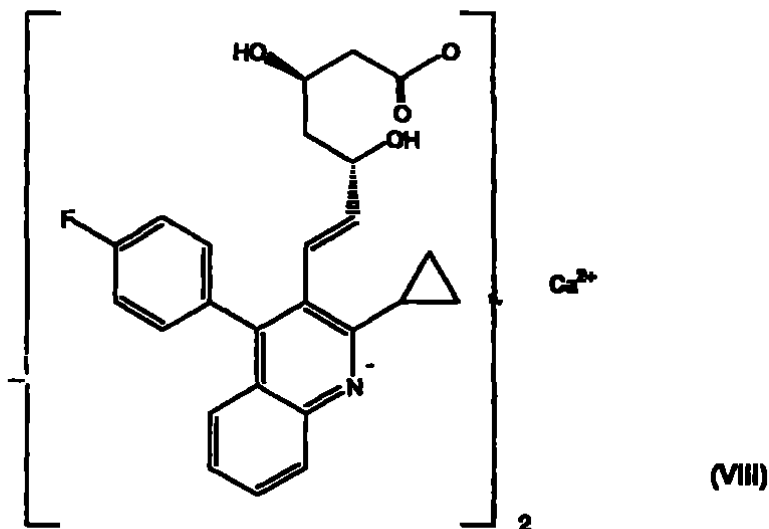
Mavastatin may be prepared according to the method disclosed in U.S. 3,983,140.

5 Velostatin may be prepared according to the methods disclosed in U.S. 4,448,784 and U.S. 4,450,171. Fluvastatin may be prepared according to the method disclosed in U.S. 4,739,073. Compactin may be prepared according to the method disclosed in U.S. 4,804,770. Lovastatin may be prepared according to the method disclosed in U.S. 4,231,938. Dalvastatin may be prepared according to the method disclosed in European Patent Application Publication No. EP738510. Fluvastatin may be prepared according to the method disclosed in European Patent Application Publication No. EP363934. Dihydrocompactin may be prepared according to the method disclosed in U.S. 4,450,171. Atorvastatin may be prepared according to the methods disclosed in U.S. 4,881,893 and U.S. 5,273,995. Bervastatin, as shown in formula VII below, may be prepared according to the methods disclosed in U.S. Patent No. 5,082,859. NK-104, as shown in formula VIII below, may be prepared by the methods disclosed in U.S. Patent No. 5,102,888. ZD-4522, shown in formula IX below, may be prepared by the methods disclosed in U.S. Patent No. 5,260,440.



(VII)

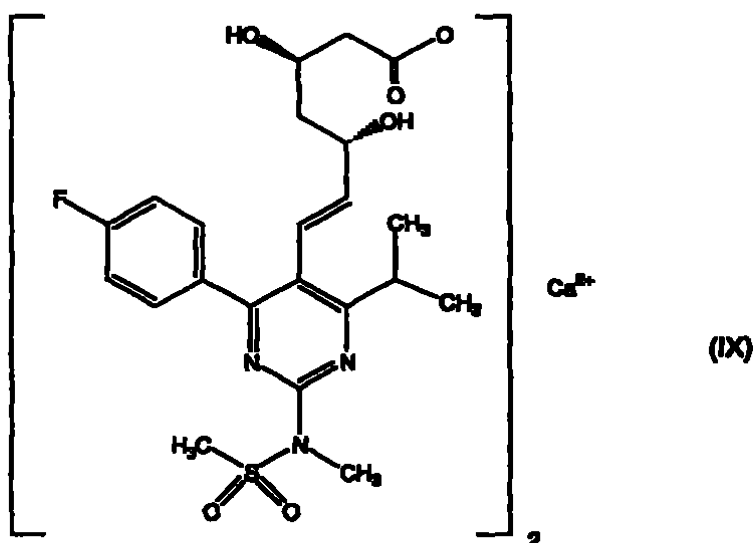
5



15

20

25



It will be recognized that certain of the above statins contain either a free carboxylic acid or a free amine group as part of the chemical structure. Further, certain statins within the scope of this invention contain lactone moieties, which exist in equilibrium with the free carboxylic acid form. These lactones can be maintained as carboxylates by preparing pharmaceutically acceptable salts of the lactone. Thus, this invention includes pharmaceutically acceptable salts of those carboxylic acids or amine groups. The expression "pharmaceutically acceptable salts"

378
1/8

includes both pharmaceutically acceptable acid addition salts and pharmaceutically acceptable cationic salts. The expression "pharmaceutically-acceptable cationic salts" is intended to define but is not limited to such salts as the alkali metal salts, (e.g. sodium and potassium), alkaline earth metal salts (e.g. calcium and magnesium), aluminum salts, ammonium salts, and salts with organic amines such as benzathine (N,N'-dibenzylethylenediamine), choline, diethanolamine, ethylenediamine, meglumine (N-methylglucamine), benethamine (N-benzylphenethylamine), diethylamine, piperazine, tromethamine (2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol) and procaine. The expression "pharmaceutically-acceptable acid addition salts" is intended to define but is not limited to such salts as the hydrochloride, hydrobromide, sulfate, hydrogen sulfate, phosphate, hydrogen phosphate, dihydrogenphosphate, acetate, succinate, citrate, methanesulfonate (mesylate) and p-toluenesulfonate (tosylate) salts. It will also be recognized that it is possible to administer amorphous forms of the statins.

The pharmaceutically-acceptable cationic salts of statins containing free carboxylic acids may be readily prepared by reacting the free acid form of the statin with an appropriate base, usually one equivalent, in a co-solvent. Typical bases are sodium hydroxide, sodium methoxide, sodium ethoxide, sodium hydride, potassium methoxide, magnesium hydroxide, calcium hydroxide, benzathine, choline, diethanolamine, piperazine and tromethamine. The salt is isolated by concentration to dryness or by addition of a non-solvent. In many cases, salts are preferably prepared by mixing a solution of the acid with a solution of a different salt of the cation (sodium or potassium ethylhexanoate, magnesium oleate), employing a solvent (e.g., ethyl acetate) from which the desired cationic salt precipitates, or can be otherwise isolated by concentration and/or addition of a non-solvent.

The pharmaceutically acceptable acid addition salts of statins containing free amine groups may be readily prepared by reacting the free base form of the statin with the appropriate acid. When the salt is of a monobasic acid (e.g., the hydrochloride, the hydrobromide, the p-toluenesulfonate, the acetate), the hydrogen form of a dibasic acid (e.g., the hydrogen sulfate, the succinate) or the dihydrogen form of a tribasic acid (e.g., the dihydrogen phosphate, the citrate), at least one molar equivalent and usually a molar excess of the acid is employed. However when such salts as the sulfate, the hemisuccinate, the hydrogen phosphate or the

379

phosphate are desired, the appropriate and exact chemical equivalents of acid will generally be used. The free base and the acid are usually combined in a co-solvent from which the desired salt precipitates, or can be otherwise isolated by concentration and/or addition of a non-solvent.

5

One of ordinary skill in the art will recognize that certain estrogen agonist / antagonists and statins of this invention will contain one or more atoms which may be in a particular stereochemical, tautomeric, or geometric configuration, giving rise to stereoisomers, tautomers and regio and configurational isomers. All such isomers and mixtures thereof are included in this invention. Hydrates and solvates of the compounds of this invention are also included.

10

The subject invention also includes isotopically-labeled estrogen agonists / antagonists and statins, which are structurally identical to those disclosed above, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorus, sulfur, fluorine and chlorine, such as ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F and ^{36}Cl , respectively. Compounds of the present invention, prodrugs thereof, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds and of said prodrugs which contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of this invention. Certain isotopically labeled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ^3H and ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated, i.e., ^3H , and carbon-14, i.e., ^{14}C , isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e., ^2H , may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically labeled compounds of this invention and prodrugs thereof can generally be prepared by carrying out known or referenced procedures and by substituting a readily available isotopically labeled reagent for a non-isotopically labeled reagent.

15

20

25

30

60205327042100

380
382

Pharmaceutical chemists will easily recognize that physiologically active compounds which have accessible hydroxy groups are frequently administered in the form of pharmaceutically acceptable esters. The literature concerning such compounds, such as estradiol, provides a great number of instances of such esters. The compounds of this invention are no exception in this respect, and can be effectively administered as an ester, formed on the hydroxy groups, just as one skilled in pharmaceutical chemistry would expect. It is possible, as has long been known in pharmaceutical chemistry, to adjust the rate or duration of action of the compound by appropriate choices of ester groups.

10

Certain ester groups are preferred as constituents of the compounds of this invention. The statins and/or compounds of formula I, IA, II, III, IV, V, Va, VI, VII, VIII or IX may contain ester groups at various positions as defined herein above, where these groups are represented as $-COOR^9$, R^9 is C_1-C_{14} alkyl, C_1-C_3 chloroalkyl, C_1-C_3 fluoroalkyl, C_3-C_7 cycloalkyl, phenyl, or phenyl mono- or disubstituted with C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, hydroxy, nitro, chloro, fluoro or tri(chloro or fluoro)methyl.

15

As used herein, the term "effective amount" means an amount of compound of the compositions, kits and methods of the present invention that is capable of treating the symptoms of the described pathological conditions. The specific dose of a compound administered according to this invention will, of course, be determined by the particular circumstances surrounding the case including, for example, the compound administered, the route of administration, the state of being of the patient, and the severity of the pathological condition being treated.

20

25

The dose of a compound of this invention to be administered to a subject is rather widely variable and subject to the judgement of the attending physician. It should be noted that it may be necessary to adjust the dose of a compound when it is administered in the form of a salt, such as a laureate, the salt forming moiety of which has an appreciable molecular weight.

—

30

The following dosage amounts and other dosage amounts set forth elsewhere in this description and in the appendant claims are for an average human subject having a weight of about 65 kg to about 70 kg. The skilled practitioner will

35

60205327 42100

B1

387

readily be able to determine the dosage amount required for a subject whose weight falls outside the 65 kg to 70 kg range, based upon the medical history of the subject and the presence of diseases, e.g., diabetes, in the subject. All doses set forth herein, and in the appendant claims, are daily doses of the free base form of the
 5 estrogen agonists / antagonists or statins. Calculation of the dosage amount for other forms of the free base form such as salts or hydrates is easily accomplished by performing a simple ratio relative to the molecular weights of the species involved.

10 In general, in accordance with this invention, some of the representative statins are administered in the following dosage amounts:
 simvastatin, generally about 2.5 mg to about 160 mg and preferably about 10 mg to about 40 mg;
 pravastatin, generally about 2.5 mg to about 160 mg and preferably about
 15 10 mg to about 40 mg;
 cerivastatin, generally about 25 μ g to about 5 mg and preferably about 1 mg to about 3.2 mg;
 fluvastatin, generally about 2.5 mg to about 160 mg and preferably about 20 mg to about 80 mg;
 20 lovastatin, generally about 2.5 mg to about 160 mg and preferably about 10 mg to about 80 mg; and
 atorvastatin, generally about 2.5 mg to about 160 mg and preferably about 10 mg to about 80 mg.

25 The general range of effective administration rates of the estrogen agonists / antagonists is from about 0.001 mg/day to about 200 mg/day. A preferred rate range is from about 0.010 mg/day to 100 mg/day. Of course, it is often practical to administer the daily dose of compound in portions, at various
 30 hours of the day. However, in any given case, the amount of compound administered will depend on such factors as the potency of the specific estrogen agonist/antagonist, the solubility of the active component, the formulation used and the route of administration.

In general, the pharmaceutical compositions will include an estrogen agonist
 35 / antagonist as a first active ingredient and a statin as a second active ingredient in

60205327042100

382

586

combination with a pharmaceutically acceptable vehicle, such as saline, buffered saline, 5% dextrose in water, borate-buffered saline containing trace metals or the like. Formulations may further include one or more excipients, preservatives, solubilizers, buffering agents, lubricants, fillers, stabilizers, etc. Methods of formulation are well known in the art and are disclosed, for example, in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19th Edition (1995). Pharmaceutical compositions for use within the present invention can be in the form of sterile, non-pyrogenic liquid solutions or suspensions, coated capsules, suppositories, lyophilized powders, transdermal patches or other forms known in the art. Local administration may be by injection at the site of injury or defect, or by insertion or attachment of a solid carrier at the site, or by direct, topical application of a viscous liquid, or the like. For local administration, the delivery vehicle preferably provides a matrix for the growing bone or cartilage, and more preferably is a vehicle that can be absorbed by the subject without adverse effects.

The active ingredient compounds may be administered orally for reasons of convenience. However, the compounds may be equally effectively administered percutaneously, locally at the site of injury or as suppositories for absorption by the rectum or vagina, if desired in a given instance. All of the usual types of compositions may be used, including tablets, chewable tablets, capsules, solutions, parenteral solutions, troches, suppositories and suspensions. Compositions are formulated to contain a daily dose, or a convenient fraction of daily dose, in a dosage unit, which may be a single tablet or capsule or convenient volume of a liquid.

Capsules are prepared by mixing the compound or compounds with a suitable diluent and filling the proper amount of the mixture in capsules. The usual diluents include inert powdered substances such as starch of many different kinds, powdered cellulose, especially crystalline and microcrystalline cellulose, sugars such as fructose, mannitol and sucrose, grain flours and similar edible powders.

Tablets are prepared by direct compression, by wet granulation, or by dry granulation. Their formulations usually incorporate diluents, binders, lubricants and disintegrators as well as the compound or compounds. Typical diluents

38B

386

include, for example, various types of starch, lactose, mannitol, kaolin, calcium phosphate or sulfate, inorganic salts such as sodium chloride and powdered sugar. Powdered cellulose derivatives are also useful. Typical tablet binders are substances such as starch, gelatin and sugars such as lactose, fructose, glucose and the like. Natural and synthetic gums are also convenient, including acacia, alginates, methylcellulose, polyvinylpyrrolidone and the like. Polyethylene glycol, ethylcellulose and waxes can also serve as binders.

A lubricant may be necessary in a tablet formulation to prevent the tablet and punches from sticking in the die. The lubricant is chosen from such slippery solids as talc, magnesium and calcium stearate, stearic acid and hydrogenated vegetable oils.

Tablet disintegrators are substances which swell when wetted to break up the tablet and release the compound or compounds. They include starches, clays, celluloses, algin and gums, more particularly, corn and potato starches, methylcellulose, agar, bentonite, wood cellulose, powdered natural sponge, cation-exchange resins, alginic acid, guar gum, citrus pulp and carboxymethylcellulose, for example, may be used as well as sodium lauryl sulfate.

Tablets are often coated with sugar as a flavorant and sealant, or with film-forming protecting agents to modify the dissolution properties of the tablet. The compounds may also be formulated as chewable tablets, by using large amounts of pleasant-tasting substances such as mannitol in the formulation, as is now well-established in the art.

When it is desired to administer a compound as a suppository, the typical bases may be used. Cocoa butter is a traditional suppository base, which may be modified by addition of waxes to raise its melting point slightly. Water-miscible suppository bases comprising, particularly, polyethylene glycols of various molecular weights are in wide use.

The effect of the compounds may be delayed or prolonged by proper formulation. For example, a slowly soluble pellet of the compound may be

001210042100

384

786

prepared and incorporated in a tablet or capsule. The technique may be improved by making pellets of several different dissolution rates and filling capsules with a mixture of the pellets. Tablets or capsules may be coated with a film which resists dissolution for a predictable period of time. Even the parenteral preparations may be made long acting by dissolving or suspending the compound or compounds in oily or emulsified vehicles which allow dispersion slowly in the serum.

The combinations of this invention may be administered in a controlled release formulation such as a slow release or a fast release formulation. Such controlled release formulations of the combination of this invention may be prepared using methods well known to those skilled in the art. The method of administration will be determined by the attendant physician or other person skilled in the art after an evaluation of the subject's condition and requirements.

The term "prodrug" means compounds that are transformed in vivo to yield a compound of the present invention. The transformation may occur by various mechanisms, such as through hydrolysis in blood. A good discussion of the use of prodrugs is provided by T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the *A.C.S. Symposium Series*, and in *Biprecursable Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

For example, if a compound of the present invention contains a carboxylic acid functional group, a prodrug can comprise an ester formed by the replacement of the hydrogen atom of the acid group with a group such as (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₁₂)alkanoyloxymethyl, 1-(alkanoyloxy)ethyl having from 4 to 9 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkanoyloxy)-ethyl having from 5 to 10 carbon atoms, — alkoxy-carbonyloxymethyl having from 3 to 6 carbon atoms, 1-(alkoxy-carbonyloxy)ethyl having from 4 to 7 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkoxy-carbonyloxy)ethyl having from 5 to 8 carbon atoms, N-(alkoxy-carbonyl)aminomethyl having from 3 to 9 carbon atoms, 1-(N-(alkoxy-carbonyl)amino)ethyl having from 4 to 10 carbon atoms, 3-phthalidyl, 4-crotonolactonyl, gamma-butyrolacton-4-yl, di-N,N-(C₁-C₂)alkylamino(C₂-C₃)alkyl

60205327 • 42100

385. 788

(such as β -dimethylaminoethyl), carbamoyl-(C₁-C₂)alkyl, N,N-di(C₁-C₂)alkylcarbamoyl-(C₁-C₂)alkyl and piperidino-, pyrrolidino- or morpholino(C₂-C₃)alkyl.

5 Similarly, if a compound of the present invention comprises an alcohol functional group, a prodrug can be formed by the replacement of the hydrogen atom of the alcohol group with a group such as (C₁-C₆)alkanoyloxymethyl, 1-((C₁-C₆)alkanoyloxy)ethyl, 1-methyl-1-((C₁-C₆)alkanoyloxy)ethyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyloxymethyl, N-(C₁-C₆)alkoxycarbonylaminomethyl, succinoyl, 10 (C₁-C₆)alkanoyl, α -amino(C₁-C₆)alkanoyl, arylacyl and α -aminoacyl, or α -aminoacyl- α -aminoacyl, where each α -aminoacyl group is independently selected from the naturally occurring L-amino acids, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₆)alkyl)₂ or glycosyl (the radical resulting from the removal of a hydroxyl group of the hemiacetal form of a carbohydrate).

15 If a compound of the present invention comprises an amine functional group, a prodrug can be formed by the replacement of a hydrogen atom in the amine group with a group such as R^x-carbonyl, R^xO-carbonyl, NR^xR^x-carbonyl where R^x and R^x are each independently ((C₁-C₁₀)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, benzyl, 20 or R^x-carbonyl is a natural α -aminoacyl or natural α -aminoacyl-natural α -aminoacyl, -C(OH)C(O)OY^x wherein (Y^x is H, (C₁-C₆)alkyl or benzyl), -C(OY^{x2}) Y^{x1} wherein Y^{x2} is (C₁-C₄) alkyl and Y^{x1} is ((C₁-C₆)alkyl, carboxy(C₁-C₆)alkyl, amino(C₁-C₄)alkyl or mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylaminoalkyl, -C(Y^{x3}) Y^{x3} wherein Y^{x3} is H or methyl and Y^{x3} is mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino, 25 morpholino, piperidin-1-yl or pyrrolidin-1-yl.

Advantageously, the present invention also provides kits for use by a consumer to promote bone formation and/or prevent bone loss and lower blood cholesterol, including treating subjects suffering from cardiovascular disease, 30 atherosclerosis and hyperlipidemia and treating subjects presenting with symptoms of cardiac risk. The kits comprise a) a pharmaceutical composition comprising an estrogen agonist / antagonist and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent; b) a pharmaceutical composition comprising a statin and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent; and, optionally,

60205327 042100

386
389

c) instructions describing a method of using the pharmaceutical compositions to promote bone formation and/or prevent bone loss and lower blood cholesterol.

The instructions may also indicate that the kit is to promote bone formation and/or prevent bone loss and lower blood cholesterol while substantially reducing the

5 concomitant liability of adverse effects associated with estrogen administration.

The estrogen agonist / antagonist and the statin contained in the kit may be optionally combined in the same pharmaceutical composition.

10 A "kit" as used in the instant application includes a container for containing the pharmaceutical compositions and may also include divided containers such as a divided bottle or a divided foil packet. The container can be in any conventional shape or form as known in the art which is made of a pharmaceutically acceptable material, for example a paper or cardboard box, a glass or plastic bottle or jar, a re-sealable bag (for example, to hold a "refill" of tablets for placement into a
15 different container), or a blister pack with individual doses for pressing out of the pack according to a therapeutic schedule. The container employed can depend on the exact dosage form involved, for example a conventional cardboard box would not generally be used to hold a liquid suspension. It is feasible that more than one container can be used together in a single package to market a single
20 dosage form. For example, tablets may be contained in a bottle which is in turn contained within a box.

An example of such a kit is a so-called blister pack. Blister packs are well known in the packaging industry and are being widely used for the packaging of
25 pharmaceutical unit dosage forms (tablets, capsules, and the like). Blister packs generally consist of a sheet of relatively stiff material covered with a foil of a preferably transparent plastic material. During the packaging process, recesses are formed in the plastic foil. The recesses have the size and shape of individual tablets or capsules to be packed or may have the size and shape to
30 accommodate multiple tablets and/or capsules to be packed. Next, the tablets or capsules are placed in the recesses accordingly and the sheet of relatively stiff material is sealed against the plastic foil at the face of the foil which is opposite from the direction in which the recesses were formed. As a result, the tablets or capsules are individually sealed or collectively sealed, as desired, in the recesses
35 between the plastic foil and the sheet. Preferably the strength of the sheet is

00124022E50209

387 800

such that the tablets or capsules can be removed from the blister pack by manually applying pressure on the recesses whereby an opening is formed in the sheet at the place of the recess. The tablet or capsule can then be removed via said opening.

5

It maybe desirable to provide a written memory aid, where the written memory aid is of the type containing information and/or instructions for the physician, pharmacist or subject, e.g., in the form of numbers next to the tablets or capsules whereby the numbers correspond with the days of the regimen which the tablets or capsules so specified should be ingested or a card which contains the same type of information. Another example of such a memory aid is a calendar printed on the card e.g., as follows "First Week, Monday, Tuesday," . . . etc "Second Week, Monday, Tuesday, . . ." etc. Other variations of memory aids will be readily apparent. A "daily dose" can be a single tablet or capsule or several tablets or capsules to be taken on a given day. When the kit contains separate compositions, a daily dose of one or more compositions of the kit can consist of one tablet or capsule while a daily dose of another one or more compositions of the kit can consist of several tablets or capsules.

20

Another specific embodiment of a kit is a dispenser designed to dispense the daily doses one at a time in the order of their intended use. Preferably, the dispenser is equipped with a memory-aid, so as to further facilitate compliance with the regimen. An example of such a memory-aid is a mechanical counter which indicates the number of daily doses that has been dispensed. Another

25

example of such a memory-aid is a battery-powered micro-chip memory coupled with a liquid crystal readout, or audible reminder signal which, for example, reads out the date that the last daily dose has been taken and/or reminds one when the next dose is to be taken.

30

Based on a reading of the present description and claims, certain modifications to the compositions and methods described herein will be apparent to one of ordinary skill in the art. The claims appended hereto are intended to encompass these modifications.

35

All references and patents cited herein are incorporated by reference.

60205327 42100

258 17

EXAMPLES

Example 1: Estrogen Receptor Binding.

5

Estrogen and estrogen agonist / antagonist binding affinity was measured by the following protocol:

10 cDNA cloning of human ER α . The coding region of human ER α was cloned by RT-PCR from human breast cancer cell mRNA using ExpandTM High Fidelity PCR System according to manufacturer's instructions (Boehringer-Mannheim, Indianapolis, IN). PCR products were cloned into pCR2.1 TA Cloning Kit (Invitrogen, Carlsbad, CA) and sequenced. Each receptor-coding region was subcloned into the mammalian expression vector pcDNA3 ((Invitrogen, Carlsbad, CA).

15

20 Mammalian cell expression. Receptor proteins were overexpressed in 293T cells. These cells, derived from HEK293 cells (ATCC, Manassas, VA), have been engineered to stably express large T antigen and can therefore replicate plasmids containing a SV40 origin of replication to high copy numbers. 293T cells were transfected with either hER α -pcDNA3 or hER β -pcDNA3 using lipofectamine as described by the manufacturer (Gibco/BRL, Bethesda, MD). Cells were harvested in phosphate buffered saline (PBS) with 0.5 mM EDTA at 48 h post-transfection. Cell pellets were washed once with PBS/EDTA. Whole cell lysates were prepared by homogenization in TEG buffer (50 mM Tris pH 7.4, 1.5 mM EDTA, 50 mM NaCl, 25 10% glycerol, 5 mM DTT, 5 μ g/ml aprotinin, 10 μ g/ml leupeptin, 0.1 mg/ml Pefabloc) using a dounce homogenizer. Extracts were centrifuged at 100,000 x g for 2 h at 4°C and supernatants were collected. Total protein concentrations were determined using BioRad reagent (BioRad, Hercules, CA).

30

Competition binding assay. The ability of various compounds to inhibit [³H]-estradiol binding was measured by a competition binding assay using dextran-coated charcoal as has been described (Leake RE, Habib F 1987 Steroid hormone receptors: assay and characterization. In: B. Green and R.E. Leake (eds). Steroid Hormones a Practical Approach. IRL Press Ltd, Oxford. 67-82.) 293T cell extracts

60205327042100

389 387

expressing either hER α or hER β were incubated in the presence of increasing concentrations of compound to be tested and a fixed concentration of [^{3} H]-estradiol (141 mCi/mmol, New England Nuclear, Boston, MA) in 50 mM TrisHCl pH 7.4, 1.5 mM EDTA, 50 mM NaCl, 10% glycerol, 5 mM DTT, 0.5 mg/mL β -lactoglobulin in a final volume of 0.2 mL. All compounds to be tested were dissolved in dimethylsulfoxide. The final concentration of receptor was 50 pM with 0.5 nM [^{3} H]-estradiol. After 16 h at 4°C, dextran-coated charcoal (20 μ L) was added. After 15 min at room temperature the charcoal was removed by centrifugation and the radioactive ligand present in the supernatant was measured by scintillation counting. All reagents were obtained from Sigma (St. Louis, MO) unless otherwise indicated.

The binding affinity of (-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol (PPTN) and 17 β -estradiol were measured using recombinant human estrogen receptor (ER). Figure 1 shows the results of the binding experiment in which the binding of PPTN was found to be similar to that of 17 β -estradiol.

Example 2: Inhibition of In Vitro Human Breast Tumor Cell Growth.

The *in vitro* antiproliferative effects of (-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol (PPTN) were tested using two types of human breast cancer cell lines: first, MCF-7 cells, which contain ER as well as progesterone receptors (PgR), and second, MDA-MB-231 cells, which lack ER and PgR, and enable the determination of an effect that is independent of the ER mechanism. The effect of PPTN on the growth of these different cell lines was determined by incubation of the cells with various compound concentrations for 6 days.

The antiproliferative effects were then determined by direct cell counts. PPTN inhibited the growth of the ER-positive cell line MCF-7. The IC₅₀ for growth inhibition was approximately 3 to 5 x 10⁻¹¹ M. In MDA-MB-231, ER-negative cell lines, the compound did not inhibit cell proliferation. These results indicate that

60205327 42100

390 3/2

growth inhibition was ER-specific and not due to cytotoxicity since the compound had no measurable effect on the ER-negative cell line.

Example 3: Effect of (-)-Cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-

5.6.7.8-tetrahydro-naphthalene-2-ol (PPTN) in the Ovariectomized Rat Model: A Model of Post-Menopausal Osteoporosis.

In women, estrogen deficiency during the menopause results in increased bone turnover leading to bone loss. Ovariectomy in rats produces estrogen deficiency and increased bone turnover leading to trabecular bone loss similar to that observed in post-menopausal women (Kalu, D.N., Bone and Mineral 1991;15:175; Frost, H.M., Jee W.S.S., Bone and Mineral 1992;18:227; Wronski, T.J., Yen, C-F, Cells Materials 1991;(suppl. 1):69). The OVX rat is thus an appropriate model to evaluate compounds for the prevention and treatment of post-menopausal osteoporosis. The ability of PPTN to inhibit estrogen deficiency bone loss was assessed in 5-month-old OVX rats, since ovariectomy causes significant bone loss in the lumbar vertebrae, proximal tibia, and distal femoral metaphyses (Ka, H.Z., et al., Endocrin 1995;136:2435; Chen, H.K., et al., J Bone Miner Res 1995;10:1256).

Five-month-old OVX female rats were treated with PPTN at oral doses of 0.733, 7.33, 73.3, and 733 $\mu\text{g/kg/day}$, or 17α -ethynyl estradiol (EE) at 30 $\mu\text{g/kg/day}$ (10 rats per subgroup) daily for 4 weeks. The oral treatment began 1 day after surgery. Groups of vehicle-treated sham rats ($n = 10$) and vehicle-treated OVX rats ($n = 10$) served as controls. Calcein at 10 mg/kg was injected s.c. to all rats 12 and 2 days before necropsy as a fluorochrome bone marker to measure bone dynamic histomorphometric parameters. The effects of PPTN on the following end points were determined: (a) serum osteocalcin, a biochemical marker of bone turnover, (b) bone mineral density of lumbar vertebrae and distal femoral metaphyses, (c) bone histomorphometry of fifth lumbar vertebral body and proximal tibial metaphyses.

Serum osteocalcin concentration was determined by radioimmunoassay. Four weeks after surgery, serum osteocalcin concentration increased significantly

001240042100
60205327

391
Xbc

by 85% in vehicle-treated OVX controls, compared with vehicle-treated sham controls. This increase was completely prevented by treatment with PPTN at doses $\geq 7.33 \mu\text{g/kg/day}$, or by treatment with EE. Therefore, both $7.33 \mu\text{g/kg/day}$ of PPTN and EE prevented the increase in osteocalcin concentration induced by estrogen deficiency in rats. These data suggest that PPTN inhibits bone turnover induced by estrogen deficiency.

The first to the sixth lumbar vertebrae from each rat were removed during necropsy. These were then scanned *ex vivo* using dual-energy X-ray absorptiometry. The scan images were analyzed, and bone area, bone mineral content (BMC), and bone mineral density (BMD) of whole lumbar vertebrae (WLV), and LV1 through LV6 were determined. Bone areas of WLV, and LV1 through LV6 did not differ between groups. The changes in BMC were similar to those observed in BMD. Further, the changes in BMD of WLV were identical to those observed in each of six vertebrae. Therefore, only the changes in the whole lumbar vertebrae are reported.

Following ovariectomy with vehicle treatment, a significant decrease in BMD of lumbar vertebrae was found at 4 weeks after ovariectomy. PPTN at all dose levels and EE completely prevented the decrease in lumbar vertebral BMD. Furthermore, BMD in OVX rats treated with $73.3 \mu\text{g/kg/day}$ of PPTN increased significantly as compared with both sham and OVX controls. These data indicate that PPTN at doses as low as $0.733 \mu\text{g/kg/day}$ completely prevented lumbar vertebral bone loss induced by estrogen deficiency.

In order to understand the cellular mechanism of bone-protective effects of PPTN at the tissue level, bone histomorphometric methods were used to determine the effects of PPTN on cancellous bone of the fifth lumbar vertebral body in OVX rats. Ovariectomy caused significant decreases in trabecular bone volume (trabecular bone area divided by marrow space area, expressed as percent) and trabecular number, and a significant increase in trabecular separation of the fifth lumbar vertebral body. These changes induced by ovariectomy were completely prevented by treatment with all doses of PPTN and EE. Further, trabecular number was significantly increased in OVX rats treated

60205327 42100

392 5/3

with EE or PPTN at 73.3 or 733 $\mu\text{g/kg/day}$ as compared with sham controls. These data revealed that PPTN is a bone protective agent in estrogen-deficient rats. The ED_{50} of PPTN in preserving lumbar vertebral cancellous bone mass and structure in OVX rats was less than 0.733 $\mu\text{g/kg/day}$.

5 A significant increase in percent eroded surface (+50%), an index of osteoclastic bone resorption, was found in vehicle-treated OVX rats compared with vehicle-treated sham controls. Similar to EE, PPTN at all dose levels significantly decreased percent eroded surface in OVX rats compared with sham controls. Therefore, PPTN prevented bone loss in OVX rats by inhibiting bone
10 resorption associated with estrogen deficiency.

 Ovariectomy resulted in a significant increase in bone formation rate (BFR, amount of bone formation per unit bone surface), an index of bone turnover, while EE and PPTN at all dose levels inhibited this increase.

15 Bone turnover rate was significantly increased in vehicle-treated OVX rats compared with vehicle-treated sham controls. Bone turnover rate in OVX rats treated with either PPTN or EE did not differ from sham controls, indicating PPTN at all dose levels and EE completely prevented the increase in bone turnover
20 associated with estrogen deficiency.

 In summary, PPTN prevented lumbar vertebral bone loss by inhibiting bone resorption and bone turnover associated with estrogen deficiency in a manner indistinguishable from estrogen. The ED_{50} of PPTN in preserving
25 trabecular bone in this model was less than 0.733 $\mu\text{g/kg/day}$.

 Using dual-energy X-ray absorptiometry, the right femur of each rat was scanned *ex vivo*. Bone mineral density (BMD) of the distal femoral metaphyses (second 0.5 cm from the distal end of femur) and the proximal femur (the first 0.5
30 cm from the proximal end of femur, which contains the femoral head, neck, and greater trochanter) was determined.

 Four weeks after ovariectomy in vehicle-treated rats, BMD of distal femoral metaphyses and proximal femora significantly decreased. EE prevented

60205327 342100

the decrease in BMD of distal femoral metaphyses, but had no effect on proximal femoral BMD. In OVX rats treated with PPTN at 0.733 or 7.33 $\mu\text{g/kg/day}$, BMD of distal femoral metaphyses and proximal femur did not differ from OVX controls. However, PPTN at both 73.3 and 733 $\mu\text{g/kg/day}$ completely prevented the decreases in BMD of distal femoral metaphyses and proximal femur in OVX rats.

In order to determine the effect of PPTN on long bone metaphyses, histomorphometric analyses were performed on the proximal tibiae. Trabecular bone volume significantly decreased in vehicle-treated OVX controls compared with sham controls. PPTN at doses $\geq 7.33 \mu\text{g/kg/day}$ had significantly greater trabecular bone volume compared with OVX controls. At 0.733 $\mu\text{g/kg/day}$, PPTN had no significant effect on trabecular bone volume. The ED_{50} of PPTN in preserving proximal tibial trabecular bone mass in OVX rats was between 0.733 and 7.33 $\mu\text{g/kg/day}$.

Significant increases in indices of osteoclastic bone resorption (osteoclast number per millimeter of bone surface and percent osteoclast surface) were found in vehicle-treated OVX rats compared with vehicle-treated sham controls. Similar to EE, PPTN at 7.33, 73.3, or 733 $\mu\text{g/kg/day}$ dose levels significantly decreased osteoclast number per millimeter of bone surface and percent osteoclast surface compared with both sham and OVX controls. Further, percent osteoclast surface decreased significantly in OVX rats treated with PPTN at 0.733 $\mu\text{g/kg/day}$ compared with OVX controls.

Ovariectomy significantly increased the bone turnover rate in proximal tibial trabecular bone compared with vehicle-treated sham controls. The bone turnover rate in OVX rats treated with either PPTN or EE did not differ from sham controls with the exception of PPTN at the 0.733 $\mu\text{g/kg/day}$ dose, indicating that PPTN at doses of 7.33 to 733 $\mu\text{g/kg/day}$ prevented the increase in bone turnover associated with estrogen deficiency and maintained it at sham control levels.

In summary, PPTN had similar effects in preserving bone mineral density and trabecular bone volume in both proximal tibiae and lumbar vertebrae. The discrepancy between lumbar vertebrae and proximal tibiae in response to PPTN

60205327042100

394
7/2/00

administration was found only at 0.733 $\mu\text{g/kg/day}$, which indicated that PPTN at 0.733 $\mu\text{g/kg/day}$ completely prevented bone loss in lumbar vertebrae and failed to do so in proximal tibiae. Therefore, the ED_{50} of PPTN in preserving cancellous bone mass and inhibiting bone resorption was less than 0.733 $\mu\text{g/kg/day}$ in lumbar vertebrae, and between 0.733 and 7.33 $\mu\text{g/kg/day}$ in proximal tibiae.

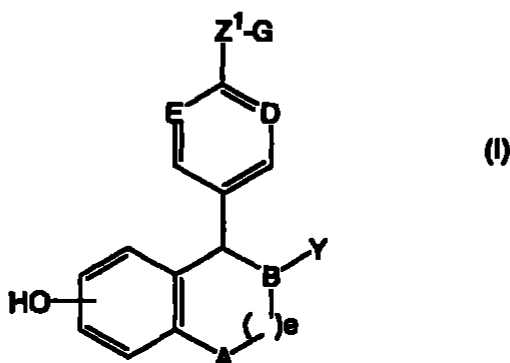
Example 4: Reduction of Cholesterol levels of 0.2% Cholesterol-Fed New-Zealand White Rabbits

10 New Zealand White rabbits (female, aged 3-4 months, weighing less than 3 Kg), six in each group, are fed a control diet of 0.2% cholesterol (100 g rabbit chow daily containing 0.2 g cholesterol) or a diet of 0.2% cholesterol and a pharmaceutical composition containing an estrogen agonist / antagonist or a diet of 0.2% cholesterol and a pharmaceutical composition containing a statin or a diet of 15 0.2% cholesterol and a pharmaceutical composition containing an estrogen agonist / antagonist and a statin at a dose equivalent to the doses of the estrogen agonist / antagonist and statin administered to the groups receiving diet containing only estrogen agonist / antagonist and only statin. After 56 days, plasma or serum is collected from the rabbits and cholesterol levels are determined using the enzymatic 20 method of Mao, et al., Clin.Chem. (1983) 29: 1890-1897.

60205327042100

Claims:

1. A pharmaceutical composition comprising:
 - (a) an estrogen agonist / antagonist; and
 - (b) a statin.
2. A pharmaceutical composition as in claim 1 wherein said estrogen agonist / antagonist of the following formula (I):



wherein:

A is selected from CH_2 and NR ;

B, D and E are independently selected from CH and N;

Y is

- (a) phenyl, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4 ;
- (b) naphthyl, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4 ;
- (c) C_3 - C_8 cycloalkyl, optionally substituted with 1-2 substituents independently selected from R^4 ;
- (d) C_3 - C_8 cycloalkenyl, optionally substituted with 1-2 substituents independently selected from R^4 ;

3/6
D/C

(e) a five membered heterocycle containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NR²- and -S(O)_n-, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R⁴;

(f) a six membered heterocycle containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NR²- and -S(O)_n- optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R⁴; or

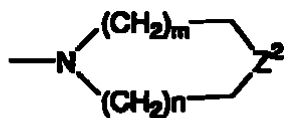
(g) a bicyclic ring system consisting of a five or six membered heterocyclic ring fused to a phenyl ring, said heterocyclic ring containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NR²- and -S(O)_n-, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R⁴;

Z¹ is

- (a) -(CH₂)_p W(CH₂)_q;
- (b) -O(CH₂)_p CR⁶R⁶;
- (c) -O(CH₂)_p W(CH₂)_q;
- (d) -OCHR²CHR³-; or
- (e) -SCHR²CHR³-;

G is

- (a) -NR⁷R⁸;

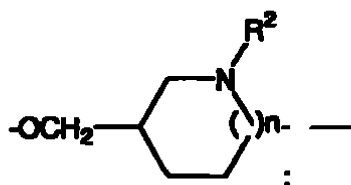


- (b)

wherein n is 0, 1 or 2; m is 1, 2 or 3; Z² is -NH-, -O-, -S-, or -CH₂-;

optionally fused on adjacent carbon atoms with one or two phenyl rings and, optionally independently substituted on carbon with one to three substituents and, optionally, independently on nitrogen with a chemically suitable substituent selected from R⁴; or

(c) a bicyclic amine containing five to twelve carbon atoms, either bridged or fused and optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R⁴; or



Z¹ and G in combination may be

W is

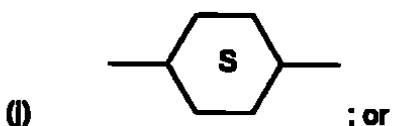
60205327 42100

397
477

- (a) $-\text{CH}_2-$;
- (b) $-\text{CH}=\text{CH}-$;
- (c) $-\text{O}-$;
- (d) $-\text{NR}^2-$;
- (e) $-\text{S}(\text{O})_n-$;



- (g) $-\text{CR}^2(\text{OH})-$;
- (h) $-\text{CONR}^2-$;
- (i) $-\text{NR}^2\text{CO}-$;



- (k) $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

R is hydrogen or $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl;

R^2 and R^3 are independently

- (a) hydrogen; or
- (b) $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl;

R^4 is

- (a) hydrogen;
- (b) halogen;
- (c) $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl;
- (d) $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxy;
- (e) $\text{C}_1\text{-C}_4$ acyloxy;
- (f) $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkylthio;
- (g) $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkylsulfinyl;
- (h) $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkylsulfonyl;
- (i) hydroxy ($\text{C}_1\text{-C}_4$) alkyl;
- (j) aryl ($\text{C}_1\text{-C}_4$) alkyl;
- (k) $-\text{CO}_2\text{H}$;
- (l) $-\text{CN}$;
- (m) $-\text{CONHOR}$;
- (n) $-\text{SO}_2\text{NHR}$;
- (o) $-\text{NH}_2$;

60205327042100

398
10/5

- (p) C₁-C₄ alkylamino;
- (q) C₁-C₄ dialkylamino;
- (r) -NHSO₂R;
- (s) -NO₂;
- (t) -ary; or
- (u) -OH;

R⁵ and R⁶ are independently C₁-C₈ alkyl or together form a C₃-C₁₀ carbocyclic ring;

R⁷ and R⁸ are independently

- (a) phenyl;
- (b) a C₃-C₁₀ carbocyclic ring, saturated or unsaturated;
- (c) a C₃-C₁₀ heterocyclic ring containing up to two heteroatoms, selected from -O-, -N- and -S-;

- (d) H;
- (e) C₁-C₈ alkyl; or
- (f) form a 3 to 8 membered nitrogen containing ring with R⁶ or

R⁶;

R⁷ and R⁸ in either linear or ring form may optionally be substituted with up to three substituents independently selected from C₁-C₈ alkyl, halogen, alkoxy, hydroxy and carboxy;

a ring formed by R⁷ and R⁸ may be optionally fused to a phenyl ring;

e is 0, 1 or 2;

m is 1, 2 or 3;

n is 0, 1 or 2;

p is 0, 1, 2 or 3;

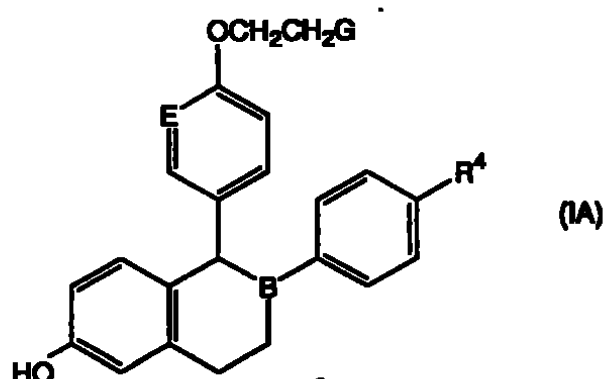
q is 0, 1, 2 or 3;

or an optical or geometric isomer thereof; or a pharmaceutically acceptable

— salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt or prodrug thereof.

3. A pharmaceutical composition as in claim 2 wherein said estrogen agonist / antagonist is a compound of formula (IA):

6020532: 042100

399
2/10/2

wherein G is



R^4 is H, OH, F, or Cl; and B and E are independently selected from CH and N or an optical or geometric isomer thereof; or a pharmaceutically acceptable salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt, or a prodrug thereof.

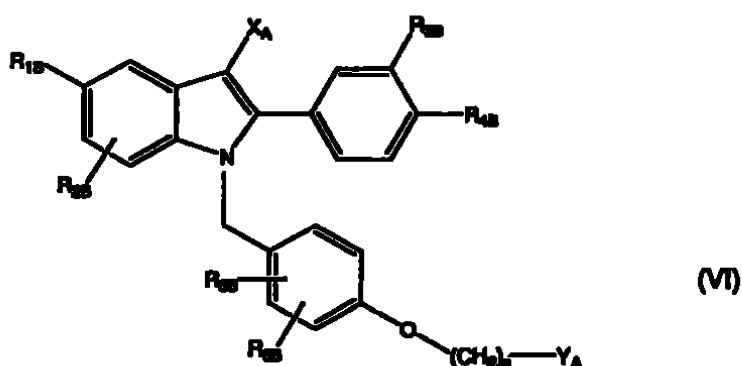
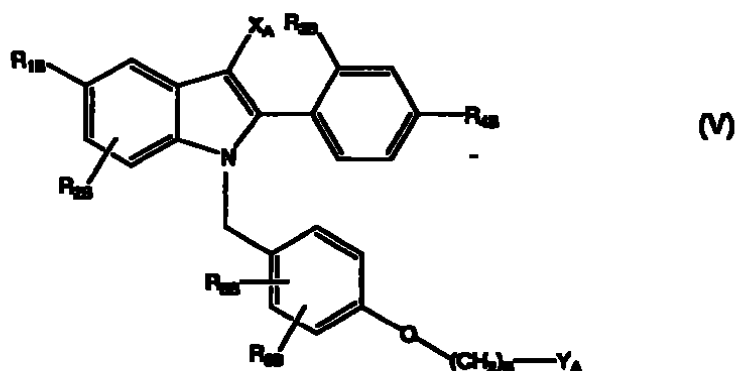
4. A pharmaceutical composition as in claim 3 wherein said estrogen agonist / antagonist is (-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol or an optical or geometric isomer thereof; a pharmaceutically acceptable salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt, or a prodrug thereof.

5. A pharmaceutical composition as in claim 4 wherein said estrogen agonist / antagonist is in the form of a D-tartrate salt.

6. A pharmaceutical composition as in claim 1 wherein said estrogen agonist / antagonist is selected from the group consisting of tamoxifen, 4-hydroxy tamoxifen, raloxifene, toremifene, centchroman, idoxifene, 6-(4-hydroxy-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-naphthalen-2-ol, {4-[2-(2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-ethoxy]-phenyl}-[6-hydroxy-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzo[b]thiophen-3-yl]-methanone, EM-652, EM-800, and optical or geometric isomers thereof; and pharmaceutically acceptable salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts, and prodrugs thereof.

400
7/8/7

7. A pharmaceutical composition as in claim 1 wherein said estrogen agonist / antagonist is a compound selected from the formulas V or VI:



wherein:

R_{18} is selected from H, OH, $-O-C(O)-C_1-C_{12}$ alkyl (straight chain or branched), $-O-C_1-C_{12}$ alkyl (straight chain or branched or cyclic), or halogens or C_1-C_4 halogenated ethers,

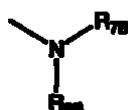
R_{25} , R_{26} , R_{27} , R_{28} , and R_{29} are independently selected from H, OH, $-O-C(O)-C_1-C_{12}$ (straight chain or branched), $-O-C_1-C_{12}$ (straight chain or branched or cyclic), halogens, or C_1-C_4 halogenated ethers, cyano, C_1-C_6 alkyl (straight chain or branched), or trifluoromethyl, with the proviso that, when R_{18} is H, R_{25} is not OH;

X_A is selected from H, C_1-C_6 alkyl, cyano, nitro, trifluoromethyl, and halogen;

60205327 42100

s is 2 or 3;

Y_A is the moiety:



wherein:

a) R_{78} and R_{88} are independently selected from the group of H, C_1 - C_6 alkyl, or phenyl optionally substituted by CN, C_1 - C_6 alkyl (straight chain or branched), C_1 - C_6 alkoxy (straight chain or branched), halogen, -OH, - CF_3 , or - OCF_3 ; or

b) R_{78} and R_{88} are concatenated to form a five-membered saturated heterocycle containing one nitrogen heteroatom, the heterocycle being optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyl, halo, C_1 - C_4 alkyl, trihalomethyl, C_1 - C_4 alkoxy, trihalomethoxy, C_1 - C_4 acyloxy, C_1 - C_4 alkylthio, C_1 - C_4 alkylsulfinyl, C_1 - C_4 alkylsulfonyl, hydroxy (C_1 - C_4)alkyl, - CO_2H , -CN, - $CONHR_{1B}$, - NH_2 , - $NH(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, - $N(C_1-C_4 \text{ alkyl})_2$, - $NHSO_2R_{1B}$, - $NHCOR_{1B}$, - NO_2 , or phenyl optionally substituted with 1-3 (C_1 - C_4)alkyl; or

c) R_{78} and R_{88} are concatenated to form a six-membered saturated heterocycle containing one nitrogen heteroatom, the heterocycle being optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyl, halo, C_1 - C_4 alkyl, trihalomethyl, C_1 - C_4 alkoxy, trihalomethoxy, C_1 - C_4 acyloxy, C_1 - C_4 alkylthio, C_1 - C_4 alkylsulfinyl, C_1 - C_4 alkylsulfonyl, hydroxy (C_1 - C_4)alkyl, - CO_2H , -CN, - $CONHR_{1B}$, - NH_2 , - $NH(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, - $N(C_1-C_4 \text{ alkyl})_2$, - $NHSO_2R_{1B}$, - $NHCOR_{1B}$, - NO_2 , or phenyl optionally substituted with 1-3 (C_1 - C_4)alkyl; or

d) R_{78} and R_{88} are concatenated to form a seven-membered saturated heterocycle containing one nitrogen heteroatom, the heterocycle being optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyl, halo, C_1 - C_4 alkyl, trihalomethyl, C_1 - C_4 alkoxy, trihalomethoxy, C_1 - C_4 acyloxy, C_1 - C_4 alkylthio, C_1 - C_4 alkylsulfinyl, C_1 - C_4 alkylsulfonyl, hydroxy (C_1 - C_4)alkyl,

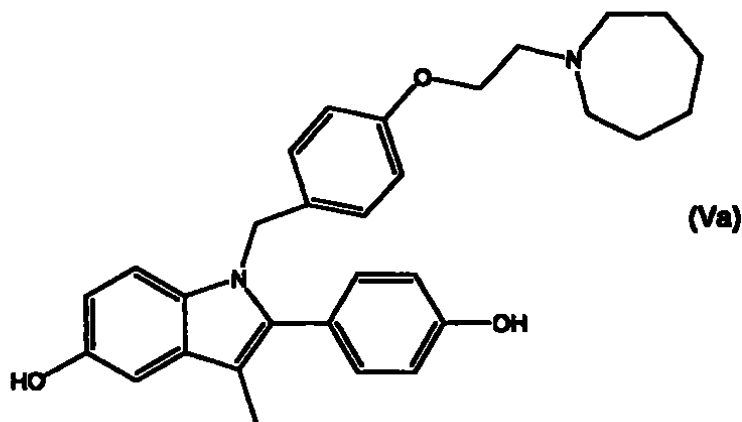
402
506

$-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{CONHR}_{1B}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})_2$, $-\text{NHSO}_2 \text{R}_{1B}$, $-\text{NHCOR}_{1B}$, $-\text{NO}_2$, or phenyl optionally substituted with 1-3 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}$; or

e) R_{7B} and R_{8B} are concatenated to form an eight-membered saturated heterocycle containing one nitrogen heteroatom, the heterocycle being optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyl, halo, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, trihalomethyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxy, trihalomethoxy, $\text{C}_1\text{-C}_4$ acyloxy, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkylthio, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkylsulfinyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkylsulfonyl, hydroxy $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{CONHR}_1$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})_2$, $-\text{NHSO}_2\text{R}_{1B}$, $-\text{NHCOR}_{1B}$, $-\text{NO}_2$, or phenyl optionally substituted with 1-3 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}$; or

f) R_{7B} and R_{8B} are concatenated to form a saturated bicyclic heterocycle containing from 6-12 carbon atoms either bridged or fused and containing one nitrogen heteroatom, the heterocycle being optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyl, halo, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, trihalomethyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxy, trihalomethoxy, $\text{C}_1\text{-C}_4$ acyloxy, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkylthio, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkylsulfinyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkylsulfonyl, hydroxy $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{CONHR}_{1B}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})_2$, $-\text{NHSO}_2\text{R}_{1B}$, $-\text{NHCOR}_{1B}$, $-\text{NO}_2$, or phenyl optionally substituted with 1-3 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}$;
or an optical or geometric isomer thereof; or a pharmaceutically acceptable salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt or prodrug thereof.

8. A pharmaceutical composition as in claim 7 wherein said estrogen agonist / antagonist is the compound, TSE-424, of formula Va below:



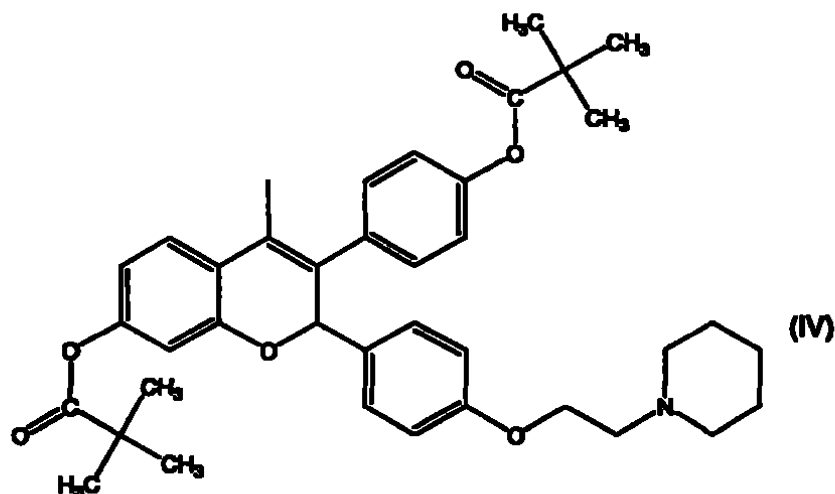
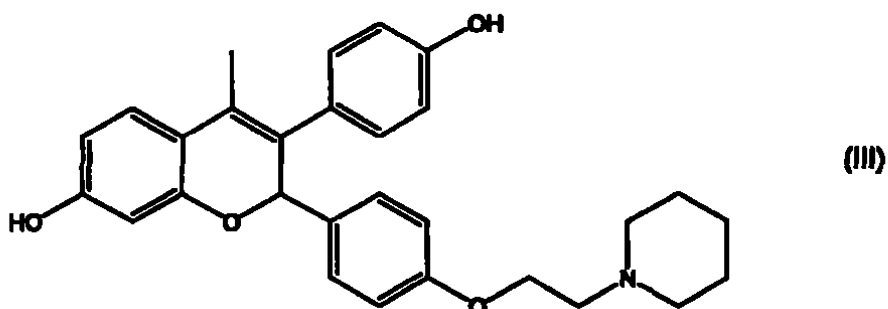
00124022E50209

403

206

or an optical or geometric isomer thereof; or a pharmaceutically acceptable salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt or prodrug thereof.

9. A pharmaceutical composition as in claim 1 wherein said estrogen agonist / antagonist is EM-652 of formula III below or is EM-800 of formula IV below:



— or an optical or geometric isomer thereof; or a pharmaceutically acceptable salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt or prodrug thereof.

10. A pharmaceutical composition as claimed in claim 1 wherein said statin is a member selected from the group consisting of alnavastatin, pravastatin, cerivastatin, mevastatin, flindostatin, velostatin, fluvastatin, dalvastatin, dihydrocompactin, compactin, lovastatin, atorvastatin, bervastatin, NK-104, ZD-4522 and optical or

00124002250209

404

geometric isomers thereof; and nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts, and prodrugs thereof.

11. A pharmaceutical composition as claimed in claim 2 wherein said statin is a member selected from the group consisting of simvastatin, pravastatin, cerivastatin, mevastatin, fluvindostatin, velostatin, fluvastatin, dalvastatin, dihydrocompactin, compactin, lovastatin, atorvastatin, bervastatin, NK-104, ZD-4522 and optical or geometric isomers thereof; and nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts, and prodrugs thereof.

12. A pharmaceutical composition as claimed in claim 5 wherein said statin is a member selected from the group consisting of simvastatin, pravastatin, cerivastatin, mevastatin, fluvindostatin, velostatin, fluvastatin, dalvastatin, dihydrocompactin, compactin, lovastatin, atorvastatin, bervastatin, NK-104, ZD-4522 and optical or geometric isomers thereof; and nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts, and prodrugs thereof.

13. A pharmaceutical composition as claimed in claim 8 wherein said statin is a member selected from the group consisting of simvastatin, pravastatin, cerivastatin, mevastatin, fluvindostatin, velostatin, fluvastatin, dalvastatin, dihydrocompactin, compactin, lovastatin, atorvastatin, bervastatin, NK-104, ZD-4522 and optical or geometric isomers thereof; and nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts, and prodrugs thereof.

14. A pharmaceutical composition as in claim 5 wherein said statin is atorvastatin or an optical or geometric isomer thereof; or a pharmaceutically acceptable salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt or prodrug thereof.

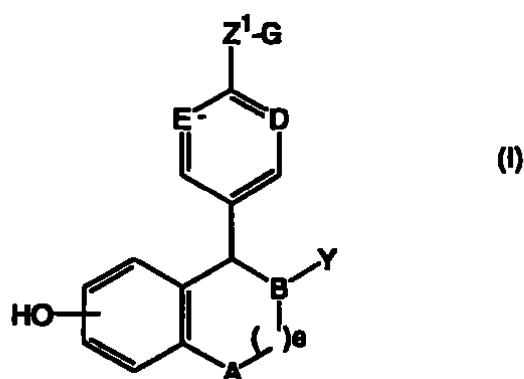
15. A method of promoting bone formation and/or preventing bone loss and/or lowering blood cholesterol comprising:

co-administering to a subject in need thereof, an effective amount of a estrogen agonist / antagonist and a statin.

60205327042100

2/05
2/05

16. A method as in claim 15 wherein said estrogen agonist / antagonist of the following formula (I):



wherein:

A is selected from CH₂ and NR;

B, D and E are independently selected from CH and N;

Y is

- (a) phenyl, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R⁴;
- (b) naphthyl, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R⁴;
- (c) C₃-C₈ cycloalkyl, optionally substituted with 1-2 substituents independently selected from R⁴;
- (d) C₃-C₈ cycloalkenyl, optionally substituted with 1-2 substituents independently selected from R⁴;
- (e) a five membered heterocycle containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NR²- and -S(O)_n-, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R⁴;
- (f) a six membered heterocycle containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NR²- and -S(O)_n-, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R⁴; or
- (g) a bicyclic ring system consisting of a five or six membered heterocyclic ring fused to a phenyl ring, said heterocyclic ring containing up to two

00124022850209

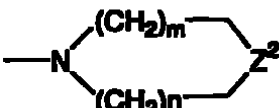
406

heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NR²- and -S(O)_n-, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R⁴;

Z¹ is

- (a) -(CH₂)_p W(CH₂)_q-;
- (b) -O(CH₂)_p CR⁵R⁶-;
- (c) -O(CH₂)_p W(CH₂)_q-;
- (d) -OCHR²CHR³-; or
- (e) -SCHR²CHR³-;

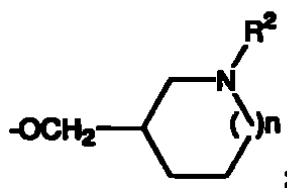
G is

- (a) -NR⁷R⁸;
- (b) 

wherein n is 0, 1 or 2; m is 1, 2 or 3; Z² is -NH-, -O-, -S-, or -CH₂-;

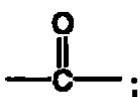
optionally fused on adjacent carbon atoms with one or two phenyl rings and, optionally independently substituted on carbon with one to three substituents and, optionally, independently on nitrogen with a chemically suitable substituent selected from R⁴; or

(c) a bicyclic amine containing five to twelve carbon atoms, either bridged or fused and optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R⁴; or



Z¹ and G in combination may be

W is

- (a) -CH₂-;
- (b) -CH=CH-;
- (c) -O-;
- (d) -NR²-;
- (e) -S(O)_n-;
- (f) 

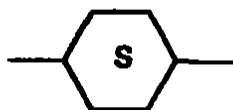
00124022E50209

407
~~511~~

(g) $-\text{CR}^2(\text{OH})-$;

(h) $-\text{CONR}^2-$;

(i) $-\text{NR}^2\text{CO}-$;



(j) ; or

(k) $-\text{C}=\text{C}-$;

R is hydrogen or C_1-C_6 alkyl;

R^2 and R^3 are independently

(a) hydrogen; or

(b) C_1-C_4 alkyl;

R^4 is

(a) hydrogen;

(b) halogen;

(c) C_1-C_6 alkyl;

(d) C_1-C_4 alkoxy;

(e) C_1-C_4 acyloxy;

(f) C_1-C_4 alkylthio;

(g) C_1-C_4 alkylsulfinyl;

(h) C_1-C_4 alkylsulfonyl;

(i) hydroxy (C_1-C_4) alkyl;

(j) aryl (C_1-C_4) alkyl;

(k) $-\text{CO}_2\text{H}$;

(l) $-\text{CN}$;

(m) $-\text{CONHOR}$;

(n) $-\text{SO}_2\text{NHR}$;

(o) $-\text{NH}_2$;

(p) C_1-C_4 alkylamino;

(q) C_1-C_4 dialkylamino;

(r) $-\text{NHSO}_2\text{R}$;

(s) $-\text{NO}_2$;

(t) -aryl; or

(u) $-\text{OH}$;

60205327042100

408

R^5 and R^6 are independently C_1-C_8 alkyl or together form a C_3-C_{10} carbocyclic ring;

R^7 and R^8 are independently

- (a) phenyl;
- (b) a C_3-C_{10} carbocyclic ring, saturated or unsaturated;
- (c) a C_3-C_{10} heterocyclic ring containing up to two heteroatoms, selected from -O-, -N- and -S-;
- (d) H;
- (e) C_1-C_8 alkyl; or
- (f) form a 3 to 8 membered nitrogen containing ring with R^5 or R^6 ;

R^6 ;

R^7 and R^8 in either linear or ring form may optionally be substituted with up to three substituents independently selected from C_1-C_8 alkyl, halogen, alkoxy, hydroxy and carboxy;

a ring formed by R^7 and R^8 may be optionally fused to a phenyl ring;

e is 0, 1 or 2;

m is 1, 2 or 3;

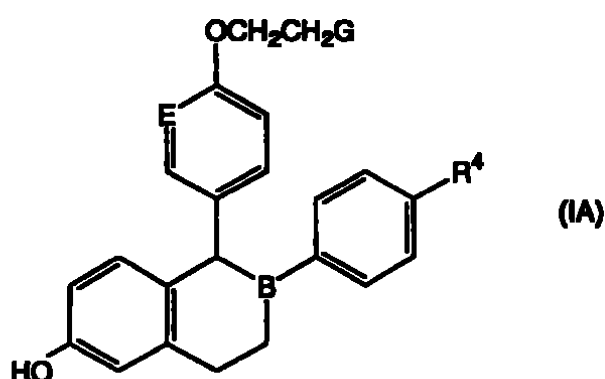
n is 0, 1 or 2;

p is 0, 1, 2 or 3;

q is 0, 1, 2 or 3;

or an optical or geometric isomer thereof; or a pharmaceutically acceptable salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt or prodrug thereof.

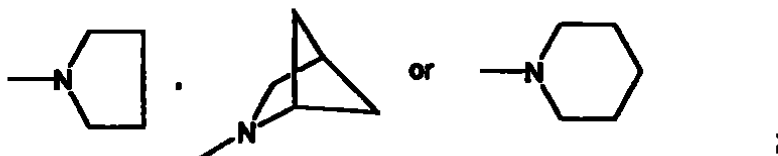
17. A method as in claim 16 wherein said estrogen agonist / antagonist is a compound of formula (IA):



60205327042100

409
11/18

wherein G is



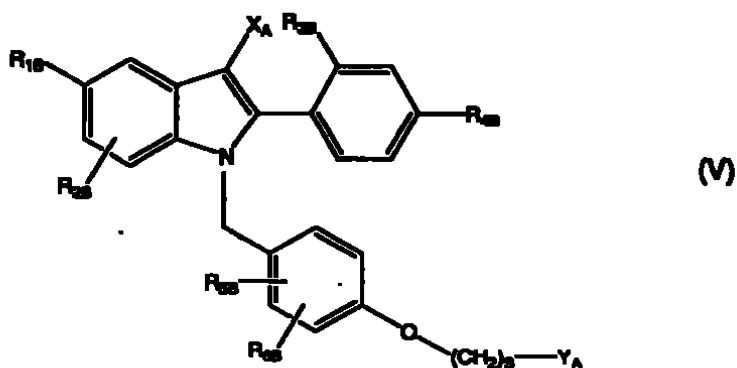
R^4 is H, OH, F, or Cl; and B and E are independently selected from CH and N or an optical or geometric isomer thereof; or a pharmaceutically acceptable salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt, or a prodrug thereof.

18. A method as in claim 17 wherein said estrogen agonist / antagonist is (-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-2-ol or an optical or geometric isomer thereof; a pharmaceutically acceptable salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt, or a prodrug thereof.

19. A method as in claim 18 wherein said estrogen agonist / antagonist is in the form of a D-tartrate salt.

20. A method as in claim 15 wherein said estrogen agonist / antagonist is selected from the group consisting of tamoxifen, 4-hydroxy tamoxifen, raloxifene; toremifene, centchroman, idoxifene, 6-(4-hydroxy-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-naphthalen-2-ol, {4-[2-(2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-ethoxy]-phenyl}-[6-hydroxy-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzo[b]thiophen-3-yl]-methanone, EM-852, EM-800, and optical or geometric isomers thereof; and pharmaceutically acceptable salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts, and prodrugs thereof.

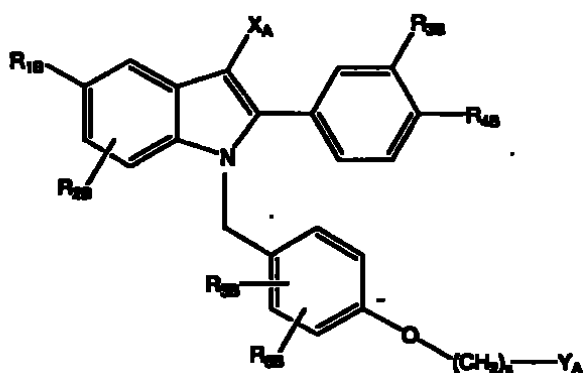
21. A method as in claim 15 wherein said estrogen agonist / antagonist is a compound selected from the formulas V or VI:



60205327 42100

410

1713



(VI)

wherein:

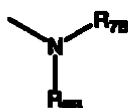
R_{18} is selected from H, OH, $-O-C(O)-C_1-C_{12}$ alkyl (straight chain or branched), $-O-C_1-C_{12}$ alkyl (straight chain or branched or cyclic), or halogens or C_1-C_4 halogenated ethers,

R_{28} , R_{38} , R_{48} , R_{58} , and R_{68} are independently selected from H, OH, $-O-C(O)-C_1-C_{12}$ (straight chain or branched), $-O-C_1-C_{12}$ (straight chain or branched or cyclic), halogens, or C_1-C_4 halogenated ethers, cyano, C_1-C_8 alkyl (straight chain or branched), or trifluoromethyl, with the proviso that, when R_{18} is H, R_{28} is not OH;

X_A is selected from H, C_1-C_8 alkyl, cyano, nitro, trifluoromethyl, and halogen;

s is 2 or 3;

Y_A is the moiety:



wherein:

a) R_{78} and R_{88} are independently selected from the group of H, C_1-C_8 alkyl, or phenyl optionally substituted by CN, C_1-C_8 alkyl (straight chain or branched), C_1-C_8 alkoxy (straight chain or branched), halogen, $-OH$, $-CF_3$, or $-OCF_3$; or

60205327042100

411
X-111

b) R_{7B} and R_{8B} are concatenated to form a five-membered saturated heterocycle containing one nitrogen heteroatom, the heterocycle being optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyl, halo, C_1-C_4 alkyl, trihalomethyl, C_1-C_4 alkoxy, trihalomethoxy, C_1-C_4 acyloxy, C_1-C_4 alkylthio, C_1-C_4 alkylsulfinyl, C_1-C_4 alkylsulfonyl, hydroxy (C_1-C_4) alkyl, $-CO_2H$, $-CN$, $-CONHR_{1B}$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-N(C_1-C_4 \text{ alkyl})_2$, $-NHSO_2R_{1B}$, $-NHCOR_{1B}$, $-NO_2$ or phenyl optionally substituted with 1-3 (C_1-C_4) alkyl; or

c) R_{7B} and R_{8B} are concatenated to form a six-membered saturated heterocycle containing one nitrogen heteroatom, the heterocycle being optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyl, halo, C_1-C_4 alkyl, trihalomethyl, C_1-C_4 alkoxy, trihalomethoxy, C_1-C_4 acyloxy, C_1-C_4 alkylthio, C_1-C_4 alkylsulfinyl, C_1-C_4 alkylsulfonyl, hydroxy (C_1-C_4) alkyl, $-CO_2H$, $-CN$, $-CONHR_{1B}$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-N(C_1-C_4 \text{ alkyl})_2$, $-NHSO_2R_{1B}$, $-NHCOR_{1B}$, $-NO_2$ or phenyl optionally substituted with 1-3 (C_1-C_4) alkyl; or

d) R_{7B} and R_{8B} are concatenated to form a seven-membered saturated heterocycle containing one nitrogen heteroatom, the heterocycle being optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyl, halo, C_1-C_4 alkyl, trihalomethyl, C_1-C_4 alkoxy, trihalomethoxy, C_1-C_4 acyloxy, C_1-C_4 alkylthio, C_1-C_4 alkylsulfinyl, C_1-C_4 alkylsulfonyl, hydroxy (C_1-C_4) alkyl, $-CO_2H$, $-CN$, $-CONHR_{1B}$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-N(C_1-C_4 \text{ alkyl})_2$, $-NHSO_2R_{1B}$, $-NHCOR_{1B}$, $-NO_2$ or phenyl optionally substituted with 1-3 (C_1-C_4) alkyl; or

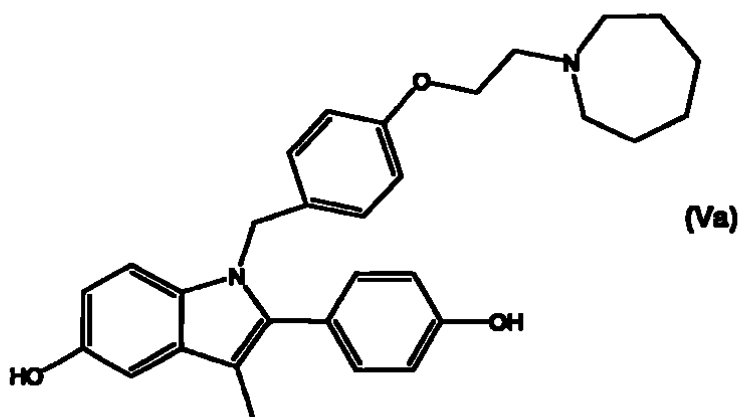
e) R_{7B} and R_{8B} are concatenated to form an eight-membered saturated heterocycle containing one nitrogen heteroatom, the heterocycle being optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyl, halo, C_1-C_4 alkyl, trihalomethyl, C_1-C_4 alkoxy, trihalomethoxy, C_1-C_4 acyloxy, C_1-C_4 alkylthio, C_1-C_4 alkylsulfinyl, C_1-C_4 alkylsulfonyl, hydroxy (C_1-C_4) alkyl, $-CO_2H$, $-CN$, $-CONHR_{1B}$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-N(C_1-C_4 \text{ alkyl})_2$, $-NHSO_2R_{1B}$, $-NHCOR_{1B}$, $-NO_2$ or phenyl optionally substituted with 1-3 (C_1-C_4) alkyl; or

f) R_{7B} and R_{8B} are concatenated to form a saturated bicyclic heterocycle containing from 6-12 carbon atoms either bridged or fused and containing one nitrogen

4/2
7/15

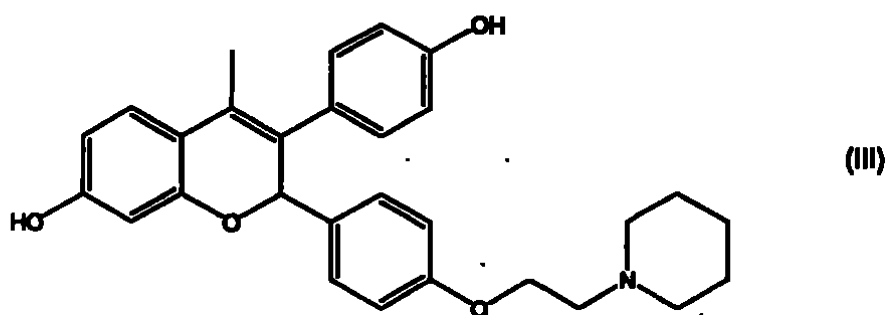
heteroatom, the heterocycle being optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyl, halo, C₁-C₄ alkyl, trihalomethyl, C₁-C₄ alkoxy, trihalomethoxy, C₁-C₄ acyloxy, C₁-C₄ alkylthio, C₁-C₄ alkylsulfinyl, C₁-C₄ alkylsulfonyl, hydroxy (C₁-C₄)alkyl, -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alkyl), -N(C₁-C₄ alkyl)₂, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂, or phenyl optionally substituted with 1-3 (C₁-C₄) alkyl;
or an optical or geometric isomer thereof; or a pharmaceutically acceptable salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt or prodrug thereof.

22. A method as in claim 15 wherein said estrogen agonist / antagonist is the compound, TSE-424, of formula Va below:



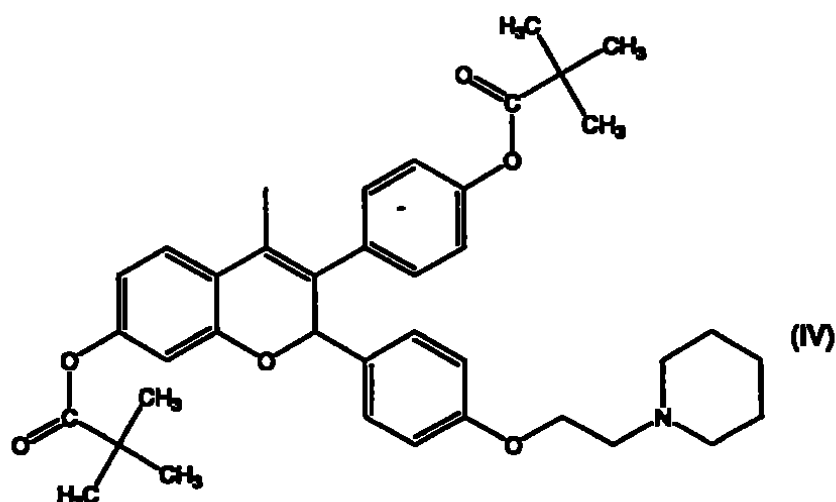
or an optical or geometric isomer thereof; or a pharmaceutically acceptable salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt or prodrug thereof.

23. A method as in claim 15 wherein said estrogen agonist / antagonist is EM-652 of formula III below or is EM-800 of formula IV below:



60205327042100

413
716



or an optical or geometric isomer thereof; or a pharmaceutically acceptable salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt or prodrug thereof.

24. A method as in claim 15 wherein said statin is a member selected from the group consisting of simvastatin, pravastatin, cerivastatin, mevastatin, fluvastatin, velostatin, fluvastatin, dalvastatin, dihydrocompactin, compactin, lovastatin, atorvastatin, bervastatin, NK-104, ZD-4522 and optical or geometric isomers thereof; and nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts, and prodrugs thereof.

25. A method as in claim 16 wherein said statin is a member selected from the group consisting of simvastatin, pravastatin, cerivastatin, mevastatin, fluvastatin, velostatin, fluvastatin, dalvastatin, dihydrocompactin, compactin, lovastatin, atorvastatin, bervastatin, NK-104, ZD-4522 and optical or geometric isomers thereof; and nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts, and prodrugs thereof.

26. A method as claimed in claim 18 wherein said statin is a member selected from the group consisting of simvastatin, pravastatin, cerivastatin, mevastatin, fluvastatin, velostatin, fluvastatin, dalvastatin, dihydrocompactin, compactin,

50205327 142100

414
~~211~~

lovastatin, atorvastatin, bervastatin, NK-104, ZD-4522 and optical or geometric isomers thereof; and nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts, and prodrugs thereof.

27. A method as claimed in claim 22 wherein said statin is a member selected from the group consisting of simvastatin, pravastatin, cerivastatin, mevastatin, flindostatin, velostatin, fluvastatin, dalvastatin, dihydrocompactin, compactin, lovastatin, atorvastatin, bervastatin, NK-104, ZD-4522 and optical or geometric isomers thereof; and nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts, and prodrugs thereof.

28. A method as claimed in claim 16 wherein the treatment has a reduced concomitant liability of adverse effects associated with estrogen administration.

29. A method as in claim 18 wherein said statin is atorvastatin or an optical or geometric isomer thereof; or a pharmaceutically acceptable salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt or prodrug thereof.

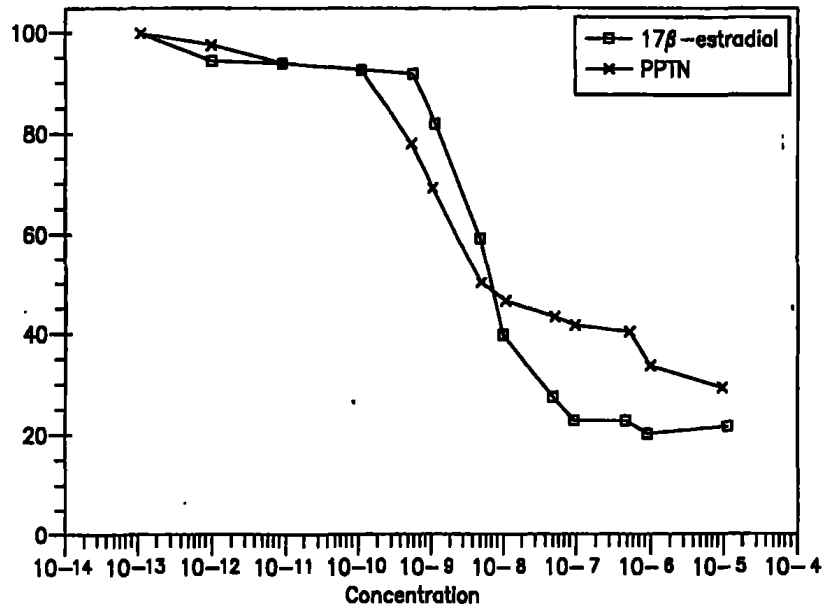
60205327 42190

415
~~415~~

ABSTRACT

This invention relates to methods, pharmaceutical compositions and kits useful in promoting bone formation and/or preventing bone loss and lowering blood cholesterol. The compositions are comprised of an estrogen agonist / antagonist as a first active component and a statin as a second active component and a pharmaceutically acceptable vehicle, carrier or diluent. The compositions and methods of treatment are effective while substantially reducing the concomitant liability of adverse effects associated with estrogen administration.

50205327042100



1/1

414

417 ~~7/11~~

**COMPOSICIONES Y PROCEDIMIENTOS PARA TRATAR LA
OSTEOPOROSIS Y REDUCIR EL COLESTEROL**

AMBITO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a composiciones
5 farmacéuticas que contienen combinaciones de
agonistas/antagonistas de estrógeno y estatinas, y a sales
farmacéuticamente aceptables de éstas, a estuches que
contienen dichas composiciones y a procedimientos de uso
de dichas combinaciones para prevenir la pérdida ósea y/o
10 estimular la formación de hueso y reducir los niveles de
lípidos en sangre. Las combinaciones y procedimientos son
útiles para tratar a sujetos que sufren osteoporosis,
fractura o deficiencia ósea, hiperparatiroidismo primario
o secundario, enfermedad periodontales, enfermedad ósea
15 metastásica, enfermedad ósea osteolítica o que han
experimentado cirugía ortopédica u oral y para el
tratamiento de enfermedades cardiovasculares,
aterosclerosis e hiperlipidemia, o que presentan síntomas
de riesgo cardíaco.

20

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El estrógeno altera las concentraciones de lípidos en
suero, los sistemas de coagulación y fibrinolítico,
sistemas antioxidantes y la producción de otras moléculas
25 vasoactivas, como óxido nítrico y prostaglandinas, todas

418 1/1/2

las cuales pueden influir en el desarrollo de enfermedades vasculares.

Los efectos de la terapia de estrógenos sobre las concentraciones de lípidos en suero pueden ser en gran medida el resultado de efectos mediados por receptor de estrógeno sobre la expresión hepática de genes de apoproteínas. Muchos estudios, incluyendo un gran ensayo aleatorizado y controlado, (The Writing Group for the PEPI Trial, JAMA, 1995, 273:199-208. [Erratum, JAMA 1995, 274:1676]) han documentado que la terapia de estrógenos en mujeres postmenopáusicas reduce las concentraciones de colesterol total en suero y de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), aumenta las concentraciones de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y las concentraciones de triglicéridos, y reduce las concentraciones de lipoproteínas Lp(a) del suero. La expresión hepática de los genes para diversas proteínas de coagulación y fibrinolíticas está también regulada por estrógeno mediante receptores de estrógeno.

Las estatinas inhiben la enzima HMG-CoA reductasa que cataliza la conversión de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) a mevalonato en una etapa temprana y limitante de la velocidad en la ruta biosintética del

419 27

coolesterol. Se cree que este efecto es responsable de que las estatinas se consideren como potentes agentes reductores de lípidos. El efecto de formación de hueso de las estatinas puede deberse a su capacidad de aumentar la
5 velocidad de formación de hueso mediante la estimulación de factores de crecimiento como la proteína-2 morfogénica de hueso (BMP-2) (Mundy, G., et al., Science, 1999, 286:1946-1949).

10 La estatinas incluyen compuestos como simvastatina, descrita en el documento U.S. 4.444.784, pravastatina, descrita en el documento U.S. 4.346.227, cerivastatina, descrita en el documento U.S. 5.502.199, mevastatina, descrita en el documento U.S. 3.983.140, velostatina,
15 descrita en los documentos U.S. 4.448.784 y U.S. 4.450.171, fluvastatina, descrita en el documento U.S. 4.739.073, compactina, descrita en el documento U.S. 4.804.770, lovastatina, descrita en el documento U.S. 4.231.938, dalvastatina, descrita en la Solicitud Europea de Patente
20 N° de Publicación 738510 A2, fluindostatina, descrita en la Solicitud Europea de Patente N° de Publicación 363934 A1, atorvastatina, descrita en la Patente de Estados Unidos N° 4.681.893, atorvastatina calcio, descrita en la Patente de Estados Unidos n° 5.273.995, dihidrocompactina, descrita
25 en el documento U.S. 4.450.171, ZD-4522, descrita en la

470 K2/h

Patente de Estados Unidos N° 5.260.440, bervastatina, descrita en la Patente de Estados Unidos n° 5.082.859 y NK-104, descrita en la Patente de Estados Unidos n° 5.102.888.

5 Altos niveles de colesterol en sangre y lípidos en
sangre son estados implicados con el comienzo de la
aterosclerosis. Es bien conocido que los inhibidores de 3-
hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA) son
eficaces en la reducción del nivel de colesterol en plasma
10 sanguíneo, especialmente de colesterol de lipoproteínas de
baja densidad (LDL-C) en humanos (Brown and Goldstein, N.
Engl. J. Med., 1981, 305:515-517). Se ha establecido ahora
que la reducción de los niveles de LDL-C permite la
protección de enfermedades cardíacas coronarias (véase, por
15 ejemplo, The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group:
Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients
with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin
Survival Study (4S), Lancet, 1994, 344:1383-89, y Shepherd,
J. et al., Prevention of coronary heart disease with
20 prevastatin in men with hypercholesterolemia, N. Engl. J.
Med., 1995, 333:1301-07).

 La enfermedad cardíaca coronaria es una enfermedad
multifactorial en la que la incidencia y gravedad están
25 afectadas por el perfil de lípidos, la presencia de

421 

diabetes y el sexo del sujeto. La incidencia está afectada también por fumar e hipertrofia ventricular izquierda, que es secundaria a la hipertensión. Para reducir significativamente el riesgo de enfermedad cardiaca coronaria es importante gestionar todo el espectro de riesgos. Por ejemplo, los ensayos de intervención de hipertensión no han conseguido demostrar una completa normalización de la mortalidad cardiovascular debida a enfermedades cardiacas coronarias. El tratamiento con inhibidores de la síntesis del colesterol en pacientes con o sin enfermedad de arterias coronarias reduce la incidencia de morbilidad cardiovascular y el riesgo de mortalidad.

La incidencia de enfermedades cardiovasculares difiere significativamente entre hombres y mujeres, en parte debido a diferencias en factores de riesgo y hormonas (Barrett-Connor E. Circulation 1997, 95:252-64). La incidencia de enfermedades ateroscleróticas en mujeres premenopáusicas es baja, aumenta en mujeres postmenopáusicas y se reduce a niveles premenopáusicos en mujeres postmenopáusicas que reciben terapia de estrógenos (Barrett-Connor E., Circulation 1997, 95:252-64, Stampfer, M.J., et al., N. Engl. J. Med. 1991, 325:756-62, Grady D., et al., Ann. Intern. Med. 1992, 117:1016-37). Hasta hace poco, los

422
X
/

efectos ateroprotectores del estrógeno eran atribuidos principalmente a los efectos de la hormona sobre las concentraciones de lípidos en suero. Sin embargo, las alteraciones inducidas por estrógeno en los lípidos en suero dan cuenta de sólo aproximadamente un tercio de los beneficios clínicos observados del estrógeno (Grady D., et al., Ann. Intern. Med. 1992, 117:1016-37, Mendelsohn, M.E., Karas, R.H. Curr. Opin. Cardiol. 1994, 9:619-26, Bush T.L., et al., Circulation 1987, 75:1102-9). Los resultados, sin embargo, pueden ser no obstante significativos. Se cree ahora también que las acciones directas del estrógeno sobre los vasos sanguíneos contribuyen sustancialmente a los efectos protectores cardiovasculares del estrógeno (Mendelsohn, M.E., Curr. Opin. Cardiol. 1994, 9:619-26, Farhat, M.Y., et al., FASEB J 1996, 10:615-24).

La hormona estrógeno tiene un profundo efecto sobre el sistema vascular de tanto hombres como mujeres, aunque su administración está asociada a otros efectos que pueden ser indeseables. El estrógeno aumenta la vasodilatación e inhibe la respuesta de los vasos sanguíneos a lesiones y al desarrollo de aterosclerosis. La vasodilatación inducida por estrógeno aparece de 5 a 20 minutos después de administrar el estrógeno y no depende de cambios en la expresión de los genes; esta acción del estrógeno se

423 2/11

refiere a veces como "no genómica". La inhibición inducida por estrógeno de la respuesta a una lesión vascular y el efecto preventivo del estrógeno frente a la aterosclerosis aparecen durante un periodo de horas o días después del tratamiento con estrógeno y dependen de cambios en la expresión de los genes en los tejidos vasculares; estas acciones se refieren a veces como "genómicas".

Existen dos receptores de estrógeno, receptor de estrógeno α y receptor de estrógeno β , siendo ambos miembros de la superfamilia de los receptores de hormonas esteroideas (Walter P., et al., Proc. Nad. Acad. Sci USA 1985, 82:7889-93, Kuiper G.G.J.M, et al., Proc. Nad. Acad. Sci USA 1996, 93:5925-30). Los receptores de estrógeno α y β tienen una considerable homología y, como todos los receptores de hormonas esteroideas, son factores de transcripción que alteran la expresión génica cuando se activan. (Walter P., et al., Proc. Nad. Acad. Sci USA 1985, 82:7889-93, Kuiper G.G.J.M, et al., Proc. Nad. Acad. Sci USA 1996, 93:5925-30, Shibata, H., et al., Recent Prog. Horm. Res. 1997, 52:141-65, Evans, R.M., Science 1988, 240:889-95, Brown, M., Hematol. Oncol. Clin. North. Am. 1994, 8:101-12). Los vasos sanguíneos son estructuras complejas, con paredes que contienen células de músculo liso y un recubrimiento celular endotelial. Las células

421
86/1

endoteliales vasculares y de músculo liso se unen a estrógeno con alta afinidad (Mendelsohn, M.E., et al., Curr. Opin. Cardiol. 1994, 9:619-26, Farhat, M.Y., et al., FASEB J. 1996, 10:615-24) y el receptor de estrógeno α se ha identificado en ambos tipos de células vasculares en mujeres y hombres (Karas, R.H., et al., Circulation 1994, 89:1943-59, Losordo, D.W., et al., Circulation 1994, 89:1501-10, Venkov, C.D., et al., Circulation 1996, 94:727-33, Kim-Schulze, S., et al., Circulation 1996, 94:1402-7, Caulin-Glaser T., et al., J. Clin. Invest. 1996, 98:36-42) así como en células de miocardio (Grohe C., et al., FEBS Lett. 1997, 416:107-12).

El receptor de estrógeno α activa genes objetivo específicos en células de músculo liso y endoteliales vasculares (Karas, R.H., et al., Circulation 1994, 89:1943-50, Venkov, C.D., et al., Circulation 1996, 94:727-33, Kim-Schulze S., et al., Circulation 1996, 95:1402-7, Caulin-Glaser, T., et al., J. Clin. Invest. 1996, 98:36-42, Koike H., et al., J. Vasc. Surg. 1996, 23:477-82). El receptor de estrógeno β es estructural y funcionalmente distinto del receptor de estrógeno α . El receptor de estrógeno funcional β está también presente en células de miocardio, en las que regula la expresión de sintasas de óxido nítrico.

40 9/1

El hueso es un tejido que está sujeto a renovación. Los osteoblastos que producen hueso nuevo y los osteoclastos que destruyen hueso equilibran la homeostasis ósea. Las actividades de estas células están reguladas por un gran número de citocinas y factores de crecimiento, muchos de los cuales se han identificado y clonado. Mundy ha descrito el conocimiento actual relativo a estos factores (Mundy G.R., et al., Clin. Orthop. 1996, 324:24-28, Mundy G.R., J. Bone Miner. Res. 1993, 8:pág. 505-10.

10

Se han identificado los factores del crecimiento que estimulan la formación de hueso. Entre estos últimos factores están el factor de crecimiento transformante, los factores de crecimiento de unión a heparina (factor de crecimiento de fibroblasto ácido y básico), los factores de crecimiento parecidos a la insulina (factor de crecimiento parecido a la insulina I y factor de crecimiento parecido a la insulina II) y una familia recientemente descrita de proteínas llamadas proteínas morfogenéticas de hueso (BMP). Todos estos factores de crecimiento tienen efectos sobre otros tipos de células, así como en células óseas. Las BMP son nuevos factores de la superfamilia extendida del factor del crecimiento β transformante. Las BMP fueron identificadas por Wozney J. et al., Science 1988, 242:1528-34, siguiendo descripciones

25

426
07/20

anteriores que caracterizaban la actividad biológica en extractos de hueso desmineralizado (Urist M., Science, 1965, 150:893-99). Las BMP2 y BMP4 recombinantes pueden inducir la formación de hueso nuevo cuando se inyectan localmente en los tejidos subcutáneos de ratas (Wozney J., Molec. Reprod. Dev. 1992, 32:160-67). Estos factores se expresan por osteoblastos normales cuando se diferencian y se ha mostrado que estimulan la diferenciación de osteoblastos y la formación de nódulos óseos in vitro, así como la formación ósea in vivo (Harris S., et al., J. Bone Miner. Res. 1994, 9, 855-63).

Cuando los osteoblastos se diferencian de los precursores como células maduras de formación de hueso, expresan y segregan una serie de enzimas y proteínas estructurales de la matriz ósea, incluyendo colágeno de tipo 1, osteocalcina, osteopontina y fosfatasa alcalina (Stein G., et al., Curr. Opin. Cell. Biol. 1990, 2:1018-27, Harris S. et al., (1994), supra). También sintetizan una serie de péptidos reguladores del crecimiento, que se almacenan en la matriz ósea y son presuntamente responsables de la formación ósea normal. Estos péptidos reguladores del crecimiento incluyen las BMP (Harris S., et al., (1994), supra). En estudios de cultivos primarios de osteoblastos calvarios de rata fetal, las BMP 1, 2, 3,

427
18/11

4 y 6 se expresan en células cultivadas antes de la
formación de nódulos óseos mineralizados (Harris S., et
al., (1994), supra). Como la fosfatasa alcalina,
osteocalcina y osteopontina, las BMP se expresan por
5 osteoblastos cultivados cuando éstos proliferan y se
diferencian.

En mujeres premenopáusicas, el 17- β -estradiol
producido por los ovarios es el principal estrógeno
10 circulante. Las concentraciones de estradiol en suero son
bajas en chicas preadolescentes y aumentan con la
menarquía. En mujeres, oscilan entre alrededor de 100 pg
por mililitro (367 pmol por litro) en la fase folicular a
alrededor de 600 pg por mililitro (2.200 pmol por litro)
15 en el momento de la ovulación. Pueden aumentar hasta casi
20.000 pg por mililitro (70.000 pmol por litro) durante el
embarazo. Después de la menopausia, las concentraciones de
estradiol en suero caen a valores similares o menores a los
de hombres de edad similar (5 a 20 pg por mililitros [18
20 a 74 pmol por litro]) (Yen, S.S.C. y Jaffe, R.B., Eds.
Reproductive Endocrinology: Physiology, Patophysiology and
Clinical Management, 3ª ed. Filadelfia: W.B. Saunders,
1991).

25 El cáncer de mama es una enfermedad dependiente de

428 J
1/1

hormonas. Las mujeres sin ovarios en funcionamiento que no reciben nunca reemplazamiento de estrógenos, no desarrollan cáncer de mama. La proporción mujer a hombre para la enfermedad es de alrededor de 150 a 1. Una multitud de descubrimientos indican que las hormonas juegan un papel crítico como estimulantes de la enfermedad. Para la mayoría de las malignidades epiteliales, una gráfica log-log de incidencia frente a edad muestra un aumento en línea recta por cada año de vida. Una gráfica similar para cáncer de mama muestra el mismo aumento en línea recta, pero con una reducción en la pendiente empezando a la edad de la menopausia. Las tres fechas en la vida de una mujer que tienen un mayor impacto sobre la incidencia de cáncer de mama son la edad de la menarquía, la edad del primer embarazo completado y la edad de la menopausia. Las mujeres que experimentan la menarquía a los 16 años tienen sólo un 50 a 60% de riesgo de cáncer de mama en toda su vida del de las mujeres que experimentaron la menarquía a los 12 años. De manera similar, la menopausia que aparece 10 años antes de la edad media (52 años), natural o inducida quirúrgicamente, reduce el riesgo de cáncer de mama en toda la vida en alrededor de un 35%. Comparado con mujeres nulíparas, las mujeres que han tenido un primer embarazo completo a la edad de 18 años tienen un 30 a 40% más de riesgo de cáncer de mama. Así, la longitud de la vida

menstrual, particularmente la fracción que aparece antes del primer embarazo completo, es un componente sustancial del riesgo total de cáncer de mama. Este factor puede explicar un 70 a 80% de la variación en la frecuencia de
5 cáncer de mama en diferentes países.

La variación internacional ha proporcionado algunos de los indicios más importantes sobre carcinogénesis hormonal. Una mujer que viva 80 años en América del Norte
10 tiene 1 posibilidad entre 9 de desarrollar cáncer de mama invasivo. Las mujeres asiáticas tienen de un quinto a un décimo del riesgo de cáncer de mama de las mujeres en América del Norte o Europa Occidental. Las mujeres asiáticas tienen concentraciones sustancialmente menores
15 de estrógenos y progesterona. Estas diferencias no pueden explicarse con una base genética, porque las mujeres asiáticas que viven en un entorno occidental tienen un riesgo idéntico al de sus equivalentes occidentales. Estas mujeres difieren notablemente también en altura y peso de
20 las mujeres asiáticas en Asia, la altura y el peso son reguladores críticos de la edad de la menarquía y tienen efectos sustanciales en las concentraciones de estrógenos en plasma. (Lippman, M.E., *Breast Cancer*, capítulo 91, en Harrison's Principles of Internal Medicine, 14ª ed., 1998).
25 De esta manera, a pesar de los efectos beneficiosos que

juegan los estrógenos en mantener la salud, la administración de estrógenos puede causar también efectos adversos en la salud de un sujeto, como un riesgo aumentado de cáncer de mama.

5

La menopausia aparece naturalmente a una edad media de 50 a 51 años en los EE.UU. Según envejecen los ovarios, se reduce la respuesta a las gonadotropinas pituitarias (hormona estimulante de folículo [FSH] y la hormona luteinizante [LH]), dando como resultado inicialmente fases foliculares más cortas (y así ciclos menstruales más cortos), menos ovulaciones, una producción reducida de progesterona y más irregularidad en los ciclos. Eventualmente, el folículo deja de responder y no produce estrógenos. La fase de transición, durante la cual una mujer deja la etapa reproductiva, empieza antes de la menopausia. Se denomina el climaterio o perimenopausia, aunque muchas personas se refieren a ella como menopausia.

20

La menopausia prematura se refiere a fallos del ovario de causa desconocida que aparecen antes de los 40 años. Puede estar asociado con fumar, vivir en altitud o un pobre estado nutricional. La menopausia artificial puede ser el resultado de ooforectomía, quimioterapia, radiación de la pelvis o cualquier procedimiento que perjudique el

25

431 ~~7/5~~

suministro sanguíneo a los ovarios.

Las composiciones y procedimientos de la presente invención actúan estimulando la formación de hueso, reduciendo el colesterol en sangre y tratando la hiperlipidemia. Estos efectos se consiguen mediante las composiciones y procedimientos de la invención con una reducción sustancial de la propensión concomitante a los efectos adversos asociados con la administración de estrógenos. Sin vincularse a ninguna teoría, se cree que la administración del agonista/anagonista de estrógeno de la invención da como resultado un efecto de prevención de pérdida ósea y un efecto reductor de lípidos distintos de los de las estatinas. El efecto general combinado del tratamiento combinado con agonistas/antagonistas de estrógeno y estatinas es beneficioso y está sustancialmente libre de los efectos adversos atribuidos a la administración de estrógenos.

20

BREVE DESCRIPCION DE LA GRAFICA

La figura 1 es una gráfica de unión competitiva log-lineal de PPTN y 17β -estradiol a receptor de estrógeno humano. El eje X representa el porcentaje de estrógeno marcado radiactivamente unido al receptor. El eje Y representa la concentración molar de ligando añadido. Los

25

432
1/1

valores son media $\pm$ sem.

RESUMEN DE LA INVENCION

5 Esta invención se refiere a composiciones
farmacéuticas útiles para estimular la formación de hueso
y/o prevenir la pérdida ósea y reducir el colesterol en
sangre. Las composiciones comprenden un
agonista/antagonista de estrógeno y una estatina y un
portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
10 Las composiciones ejercen un efecto que es aditivo o mayor
que la suma de los efectos individuales de los
agonistas/antagonistas de estrógeno y estatinas cuando se
administran por separado.

15 Un segundo aspecto de la invención se refiere a
procedimientos de estimulación de la formación de hueso y/o
prevención de la pérdida ósea y reducción de colesterol en
sangre. Los procedimientos comprenden la administración de
una cantidad eficaz de las composiciones farmacéuticas como
20 se han descrito en la presente o la coadministración de los
compuestos activos de las composiciones.

Un tercer aspecto de la invención es que las
composiciones y los procedimientos para estimular la
25 formación de hueso y/o la prevención de pérdida ósea y

433 127

reducción de colesterol en sangre, reducen sustancialmente la propensión concomitante a los efectos adversos asociados con la administración de estrógenos.

5 Como cuarto aspecto, la presente invención proporciona
estuches para uso por un consumidor para estimular la
formación de hueso y/o prevenir la pérdida ósea y reducir
el colesterol en sangre. El estuche comprende: a) una
composición farmacéutica que comprende un
10 agonista/antagonista de estrógeno y un portador, vehículo
o diluyente farmacéuticamente aceptable, b) una composición
farmacéutica que comprende una estatina y un portador,
vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, y,
opcionalmente, c) instrucciones que describen un
15 procedimiento de uso de las composiciones farmacéuticas
para estimular la formación de hueso y/o prevenir la
pérdida ósea y reducir el colesterol en sangre u otro
estado específico relacionado con estos efectos. Las
instrucciones pueden indicar también que el estuche es para
20 estimular la formación de hueso y/o prevenir la pérdida
ósea y reducir el colesterol en sangre u otro estado
específico relacionado con estos efectos, reduciendo
sustancialmente la propensión concomitante a los efectos
adversos asociados con la administración de estrógenos. El
25 agonista/antagonista de estrógeno y la estatina contenidos

en el estuche pueden estar opcionalmente combinados en la misma composición farmacéutica.

Como quinto aspecto, la presente invención proporciona el uso de los agonistas/antagonistas de estrógeno de la presente invención y estatinas para la fabricación de un medicamento para estimular la formación de hueso y/o prevenir la pérdida ósea y reducir el colesterol en sangre. Estas indicaciones se tratan también por el medicamento a la vez que se reduce sustancialmente la propensión concomitante a los efectos adversos asociados con la administración de estrógenos.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones y procedimientos para estimular la formación de hueso y/o prevenir la pérdida ósea y reducir el colesterol en sangre y tratar la hiperlipidemia. A menos que se especifique otra cosa, los términos siguientes tienen los significados definidos a continuación:

Como se utiliza en la presente, "limitar" y "tratar" son términos intercambiables como "limitación" y "tratamiento" y, como se utilizan en la presente, incluyen tratamiento preventivo (por ejemplo profiláctico) y

435 2/5/7

tratamiento paliativo o el acto de proporcionar tratamiento preventivo o paliativo. Los términos incluyen un retraso del desarrollo de síntomas de déficit óseo y/o la reducción de la gravedad de dichos síntomas que se desarrollarán o se espera que se desarrollen. Los términos incluyen además mejorar los déficits óseos o de cartílago existentes, prevenir déficits adicionales, mejorar o prevenir las causas metabólicas subyacentes de dichos déficits, prevenir o revertir la resorción ósea y/o estimular el crecimiento óseo. Así, los términos indican que se ha conferido un resultado beneficioso a un sujeto vertebrado con un déficit de cartílago, óseo o esquelético, o con el potencial de desarrollar dicho déficit. Por "déficit óseo" se quiere significar un desequilibrio en la proporción de formación de hueso a resorción de hueso, de modo que, si no se modifica, el sujeto exhibirá menos hueso que el deseado, o los huesos del sujeto estarán menos intactos y coherentes de lo deseado. El déficit óseo puede ser resultado también de fractura, intervención quirúrgica o enfermedad dental o periodontal. Por "déficit de cartílago" se quiere significar cartílago dañado, menos cartílago del deseado o cartílago que está menos intacto y coherente de lo deseado. Los términos incluyen también la reducción de los niveles de colesterol en sangre existentes y la prevención de la elevación de los niveles de colesterol en sangre y

436 

los síntomas y estados causados o relacionados con los niveles de colesterol en sangre, como aterosclerosis e hiperlipidemia, o riesgo cardíaco aumentado.

5 Los usos representativos de las composiciones y procedimientos de la presente invención incluyen: reparación de los defectos y deficiencias óseas, como las que aparecen en fracturas cerradas, abiertas y sin unión, uso profiláctico en la reducción de fracturas cerradas y
10 abiertas, estimulación de la curación del hueso en cirugía plástica, estimulación del encarnamiento del hueso en articulaciones protésicas no cementadas e implantes dentales, elevación del pico de masa ósea en mujeres perimenopáusicas, tratamiento de deficiencias del
15 crecimiento, tratamiento de enfermedades y defectos periodontales y otros procedimientos de reparación dental, aumento de la formación de hueso durante la osteogénesis de distracción y tratamiento de otros trastornos esqueléticos, como osteoporosis relacionada con la edad en
20 mujeres u hombres, osteoporosis postmenopáusicas, osteoporosis inducida por glucocorticoides u osteoporosis por desuso y artritis, o cualquier estado que se beneficie de la estimulación de la formación de hueso. Las composiciones y procedimientos de la presente invención
25 pueden ser útiles también en la reparación de la resección

437 ~~7~~

congénita, inducida por trauma o quirúrgica, de hueso (por ejemplo para tratamiento de cáncer) y en cirugía cosmética. Además, las composiciones y procedimientos de la presente invención pueden utilizarse para tratar defectos o trastornos de cartílagos, y son útiles para curar heridas o reparar tejidos.

El déficit o defecto óseo o de cartílago puede tratarse en sujetos vertebrados por administración de las composiciones de la invención. Las composiciones de la invención pueden administrarse sistémica o localmente. Para uso sistémico, los compuestos de la presente están formulados para suministro parenteral (por ejemplo, intravenoso, subcutáneo, intramuscular, intraperitoneal, intranasal o transdérmico) o entérico (por ejemplo oral o rectal), según los procedimientos convencionales. La administración intravenosa puede ser mediante una serie de inyecciones o por infusión continua a lo largo de un periodo extendido. La administración por inyección, u otras vías de administración espaciada discretamente, puede realizarse a intervalos desde semanalmente a de una a tres veces diarias. Como alternativa, las composiciones descritas en la presente pueden administrarse de manera cíclica (administración del compuesto descrito, seguido de no administración, seguido de administración de las

438 2/2/11

composiciones descritas, y así). El tratamiento continuará hasta conseguir el resultado deseado.

5 Un "sujeto" es un animal, incluyendo un humano, que es tratable con las composiciones, procedimientos y estuches de la presente invención. El término "sujeto" o "sujetos" se pretende que se refiera tanto al género masculino como al femenino, a menos que se indique un género específicamente.

10

"Efectos adversos asociados con estrógeno" incluye blandura de pecho, inflamación, dolor de cabeza, coagulación sanguínea y hemorragia menstrual aumentadas en mujeres. La terapia de estrógenos sin oposición aumenta el
15 riesgo de carcinoma endométrico. Las mujeres con terapia de estrógenos a largo plazo pueden tener un riesgo aumentado que no revierte por progestágeno concurrente (N. Engl. J. Med., 1995, 332:1589). En hombres, los efectos adversos del estrógeno incluyen una coagulación sanguínea
20 aumentada, ginecomastia, feminización y libido reducida.

El término "mujeres postmenopáusicas" se define para incluir no sólo a mujeres de edad avanzada que han pasado la menopausia, sino también a mujeres que han sido
25 histerectomizadas, o que por alguna otra razón han

439
Z
11

suprimido la producción de estrógeno, como las que han experimentado una administración a largo plazo de corticosteroides, que sufren el síndrome de Cushions o que tienen disgénesis gonádica.

5

"Cáncer de mama" se define como una proliferación maligna de las células epiteliales que recubren los conductos o lóbulos del pecho.

10

"Coadministración" de una combinación de agonista/antagonista de estrógeno y una estatina significa que estos componentes pueden administrarse juntos como composición, o como parte de la misma forma de dosificación unitaria. "Coadministración" incluye también la

15

administración de un agonista/antagonista de estrógeno y una estatina por separado pero como parte del mismo programa o régimen de tratamiento terapéutico. Los componentes no tienen porqué administrarse necesariamente esencialmente a la vez, aunque pueden, si se desea. Así

20

"coadministración" incluye, por ejemplo, administrar un agonista/antagonista de estrógeno y una estatina en dosificaciones o formas de dosificación separadas, pero a la vez. "Coadministración" incluye también la

25

administración por separado en diferentes momentos y en cualquier orden. Por ejemplo, cuando sea apropiado, el

paciente puede tomar uno o más componentes del tratamiento por la mañana y uno o más de los demás componentes por la noche.

5 Un "agonista/antagonista de estrógeno" es un compuesto que afecta a algunos de los mismos receptores que el estrógeno, pero no a todos, y en algunos casos, antagoniza o bloquea el estrógeno. También se conoce como "modulador de receptor de estrógeno selectivo" (SERM). Los
10 agonistas/antagonistas de estrógeno pueden referirse también como antiestrógenos aunque tienen cierta actividad estrogénica en algunos receptores de estrógeno. Los agonistas/antagonistas de estrógeno no son por lo tanto los que se denomina habitualmente como "antiestrógenos puros".
15 Los antiestrógenos que pueden actuar también como agonistas se refieren como antiestrógenos de tipo I. Los antiestrógenos de tipo I activan el receptor de estrógenos para unirse fuertemente en el núcleo durante un tiempo prolongado, pero con reabastecimiento de receptor dañado
20 (Clark, et al., Steroids 1973, 22:707, Capony et al., Mol. Cell. Endocrinol, 1975, 3:233).

 Cuando se coadministran un agonista/antagonista de estrógeno y estatina como parte de la misma composición
25 farmacéutica o como composiciones farmacéuticas distintas,

441 ~~441~~

es/son eficaz(ces) en la estimulación de la formación de hueso y/o prevención de pérdida ósea y en la reducción del colesterol en sangre. Al producir estos efectos, las composiciones y procedimientos de la invención son

5 adecuados para tratar una variedad de estados. Estos estados incluyen osteoporosis, incluyendo osteoporosis relacionada con la edad y osteoporosis asociada con el estado hormonal postmenopáusico. Otros estados caracterizados por la necesidad de crecimiento óseo

10 incluyen hiperparatiroidismo primario y secundario, osteoporosis de desuso, osteoporosis relacionada con la diabetes y osteoporosis relacionada con glucocorticoides. Los resultados de los procedimientos para estimular la formación de hueso hacen a las composiciones y

15 procedimientos útiles para la reparación de hueso y los estados de déficit de hueso. Dichos estados incluirían fractura ósea, cirugía de reconstrucción facial y defectos segmentales óseos, enfermedad periodontal, enfermedad ósea metastásica, enfermedad ósea osteolítica y estados en que

20 la reparación del tejido conectivo sería beneficiosa, como en la curación o regeneración de defectos o lesiones de cartílago. Dichas composiciones y procedimientos son también útiles para tratar a sujetos con enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis e hiperlipidemia, o a

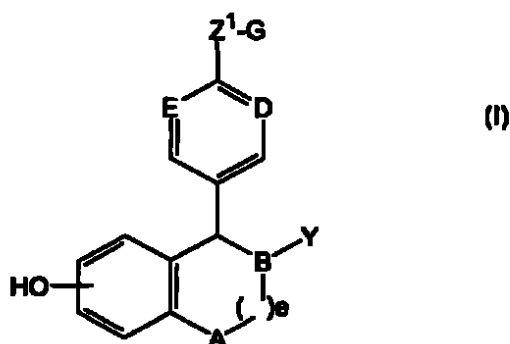
25 aquellos sujetos que presenten síntomas de riesgo cardiaco.

442 ~~7417~~

Los agonistas/antagonistas preferidos de la presente invención incluyen los compuestos descritos en el documento U.S. 5.552.412. Esos compuestos se describen por la fórmula (I) dada a continuación:

5

10



en la que

A se selecciona de CH_2 y NR ,

B, D y E se seleccionan independientemente de CH y N,

15

Y es

(a) fenilo, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 ,

(b) naftilo, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 ,

20

(c) cicloalquilo C_3-C_8 , opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 ,

(d) cicloalquenilo C_3-C_8 , opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de

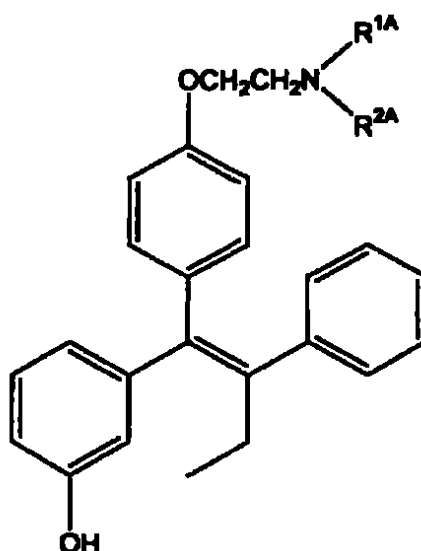
25

R^4 ,

443

35

5



10

(II)

en la que

15 R^{1A} y R^{2A} pueden ser el mismo o diferente y son un grupo H, metilo, etilo o bencilo, y los isómeros ópticos o geométricos de éstos, y las sales, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y promedicamentos farmacéuticamente aceptables de éstos.

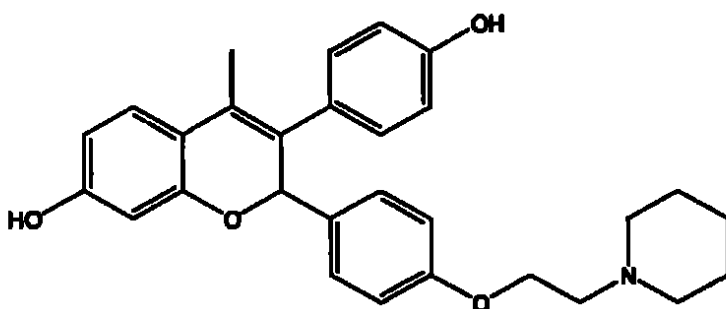
20 Agonistas/antagonistas preferidos adicionales son tamoxifeno (etanamina, (Z)-2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato de 2-[4-(1,2-difenil-1-butenil)fenoxi]-N,N-dimetilo (1:1)) y otros compuestos que se describen en la patente de Estados Unidos 4.536.516, 4-
25 hidroxitamoxifeno (es decir, tamoxifeno en el que el resto

444 ~~15~~

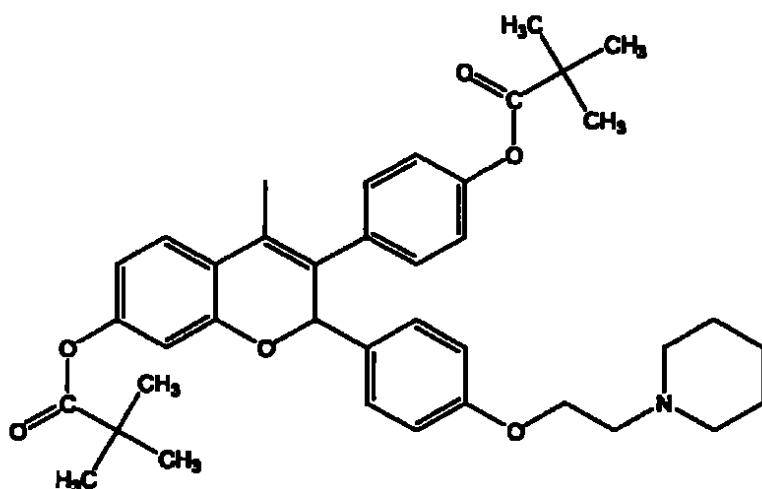
2-fenilo tiene un grupo hidroxilo en la posición 4) y otros
compuestos que se describen en la patente de Estados Unidos
4.623.660, raloxifeno: (metanona, clorhidrato de [6-
hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tien-3-il][4-[2-(1-
5 piperidinil)etoxi]fenilo] y otros compuestos que se
describen en las patentes de Estados Unidos 4.418.068,
5.393.763, 5.457.117, 5,478.847 y 5.641.790, toremifeno:
(etanamina, (Z)-2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato de
2-[4-(4-cloro-1,2-difenil-1-butenil)fenoxi]-N,N-dimetilo
10 (1:1) y otros compuestos que se describen en las patentes
de Estados Unidos 4.696.949 y 4.996.225, centcromano: 1-[2-
[[4-(metoxi-2,2-dimetil-3-fenil-croman-4-
il)fenoxi]etil]pirrolidina y otros compuestos descritos en
la patente de Estados Unidos 3.822.287, idoxifeno: 1-[4-
15 [[1-(4-yodofenil)-2-fenil-1-butenil]fenoxi]etil]pirrolidina
y otros compuestos que se describen en la patente de
Estados Unidos 4.839.155, 6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-
piperidin-1-il-etoxi)bencil]naftalen-2-ol y otros
compuestos que se describen en la patente de Estados Unidos
20 5.484.795 y {4-[2-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-
il)etoxi]fenil}-[6-hidroxi-2-(4-
hidroxifenil)benzo[b]tiofen-3-il]metanona, GW 5638, GW 7604
y otros compuestos que se describen en la solicitud de
patente internacional publicada WO 95/10513.

445 ~~15~~

Otros agonistas/antagonistas de estrógeno preferidos incluyen EM-652 (como muestra la fórmula (III)) y EM-800 (como muestra la fórmula (IV)). La síntesis de EM-652 y EM-800 y la actividad de los diversos enantiómeros se describe en Gauthier et al., J. Med. Chem., 1997, 40:2117-2122.



(III)



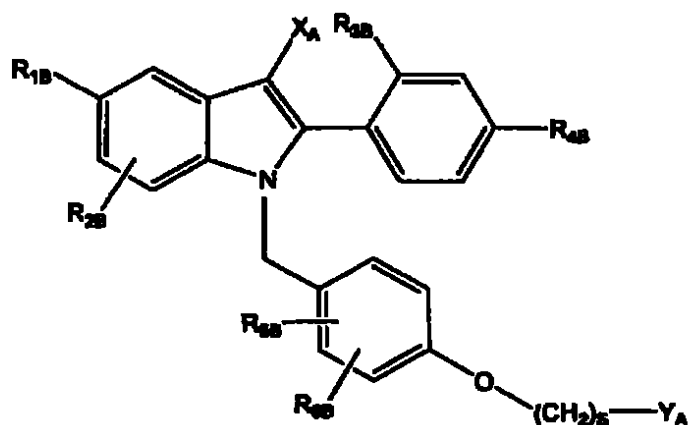
(IV)

Otros agonistas/antagonistas de estrógeno preferidos incluyen TSE 24 y otros compuestos descritos en las patentes de Estados Unidos 5.998.402, 5.985.910, 5.780.497, 5.880.137 y la solicitud de patente europea EP 0802183 A1 que incluyen los compuestos de fórmulas V y VI siguientes:

446 ~~45~~

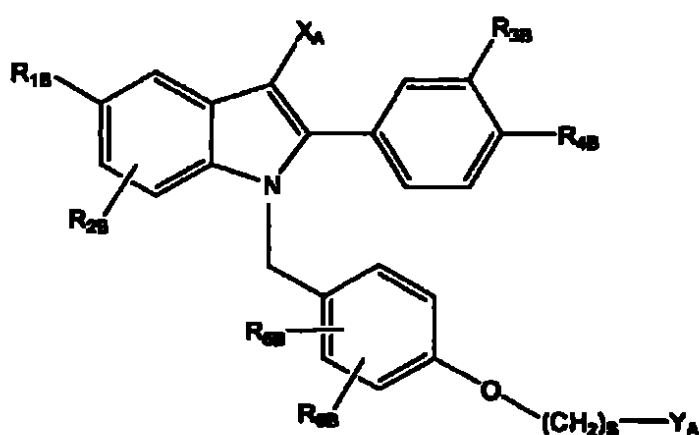
38

5



(V)

10



(VI)

15

en las que;

R_{1B} se selecciona de H, OH o ésteres C_1-C_{12} (cadena lineal o ramificada) o alquiléteres C_1-C_{12} (cadena lineal, ramificada o cíclica) de éstos, o halógenos, o éteres halogenados C_1-C_4 que incluyen trifluorometiléter y triclorometiléter.

R_{2B} , R_{3B} , R_{4B} , R_{5B} y R_{6B} se seleccionan independientemente de H, OH o ésteres C_1-C_{12} (cadena lineal o ramificada) o alquiléteres C_1-C_{12} (cadena lineal, ramificada o cíclica) de

447 7/5

(e) un heterociclo de cinco miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por -O-, -NR²- y -S(O)_n-, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁴,

5 (f) un heterociclo de seis miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por -O-, -NR²- y -S(O)_n-, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁴, o

(g) un sistema de anillos bicíclico que consta
10 de un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros condensado con un anillo fenilo, conteniendo el citado anillo heterocíclico hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por -O-, -NR²- y -S(O)_n-,
opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes
15 seleccionados independientemente de R⁴,

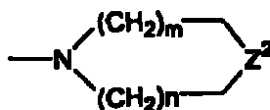
Z¹ es

- (a) - (CH₂)_pW(CH₂)_q- ,
- (b) -O(CH₂)_pCR³R⁶- ,
- (c) -O(CH₂)_pW(CH₂)_q- ,
- 20 (d) -OCHR²CHR³- , o
- (e) -SCHR²CHR³- ,

G es

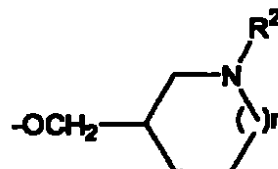
- (a) -NR⁷R⁸,

(b)



5 en la que n es 0, 1 o 2, m es 1, 2 o 3, 2^1 es
-NH-, -O-, -S-, o -CH₂-, opcionalmente condensado sobre
átomos de carbono adyacentes con uno o dos anillos fenilo
y, opcionalmente, sustituido independientemente en carbono
con uno a tres sustituyentes y, opcionalmente,
10 independientemente en nitrógeno con un sustituyente
químicamente adecuado seleccionado de R⁴, o

(c) una amina bicíclica que contiene de 5 a 12 átomos de carbono, formando puente o condensada y opcionalmente sustituida con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁴, o



Z¹ y G en combinación pueden ser

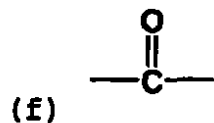
W e b

(a) $-\text{CH}_2-$,

(b) $-\text{CH}=\text{CH}-$,

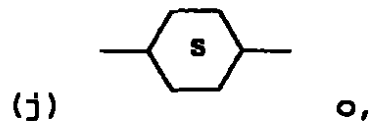
(b) $-\text{CH}=\text{CH}-$,

- (c) -O-,
- (d) -NR²-,
- (e) -S(O)_n-



5

- (g) -CR²(OH)-,
- (h) -CONR²-,
- (i) -NR²CO-,



- (k) -C≡C-,

10

R es hidrógeno o alquilo C₁-C₆,
R² y R³ son independientemente

- (a) hidrógeno, o
- (b) alquilo C₁-C₄,

R⁴ es

15

- (a) hidrógeno,
- (b) halógeno,
- (c) alquilo C₁-C₆,
- (d) alcoxi C₁-C₄,
- (e) aciloxi C₁-C₄,

450 ~~8~~
1/1

- (f) alquiltio C_1-C_4 ,
(g) alquisulfinilo C_1-C_4 ,
(h) alquisulfonilo C_1-C_4 ,
(i) hidroxialquilo C_1-C_4 ,
5 (j) arilalquilo C_1-C_4 ,
(k) $-CO_2H$,
(l) $-CN$,
(m) $-CONHOR$,
(n) $-SO_2NHR$,
10 (o) $-NH_2$,
(p) alquilamino C_1-C_4 ,
(q) dialquilamino C_1-C_4 ,
(r) $-NHSO_2R$,
(s) $-NO_2-$,
15 (t) $-arilo$, o
(u) $-OH$,

R^5 y R^6 son independientemente alquilo C_1-C_4 o forman conjuntamente un anillo carbocíclico C_3-C_{10} ,

R^7 y R^8 son independientemente

- 20 (a) fenilo,
(b) un anillo carbocíclico C_3-C_{10} , saturado o insaturado,
(c) un anillo heterocíclico C_3-C_{10} que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de $-O-$, $-N-$ y $-S-$,
25 (d) H ,

451
X
=

(e) alquilo C₁-C₆, o

(f) forman un anillo de 3 a 8 miembros que contiene nitrógeno con R⁵ o R⁶,

R⁷ y R⁸ en forma lineal o de anillo pueden estar
5 opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₆, halógeno, alcoxi, hidroxí y carboxi,

un anillo formado por R⁷ y R⁸ puede estar opcionalmente condensado con un anillo fenilo,

10 e es 0, 1 o 2,

m es 1, 2 o 3,

n es 0, 1 o 2,

p es 0, 1, 2 o 3,

q es 0, 1, 2 o 3,

15 e isómeros ópticos y geométricos de éstos, y sales de adición de ácido, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y promedicamentos de éstos no tóxicos farmacológicamente aceptables.

20 Por halo se quiere significar cloro, bromo, yodo o fluoro o por halógeno se denota cloro, bromo, yodo o flúor.

Por alquilo se quiere significar hidrocarburo saturado de cadena lineal o cadena ramificada. Ejemplos de dichos
25 grupos alquilo (suponiendo que la longitud designada

2/52 J
1/15

comprende al ejemplo particular) son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, butilo terciario, isopentilo, hexilo e isohexilo.

5 Por alcoxi se quiere significar alquilo saturado de cadena lineal o cadena ramificada unido mediante un oxi. Ejemplos de dichos grupos alcoxi (suponiendo que la longitud designada comprende al ejemplo particular) son metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi,
10 butoxi terciario, pentoxi, isopentoxi, hexoxi e isohexoxi.

 El signo entre paréntesis negativo o positivo utilizado en la presente indica que el plano de dirección de la luz polarizada es rotado por el estereoisómero en
15 particular.

 Otros compuestos preferidos de la invención también descritos en la patente de Estados Unidos n° 5.552.412 son los de fórmula (IA):

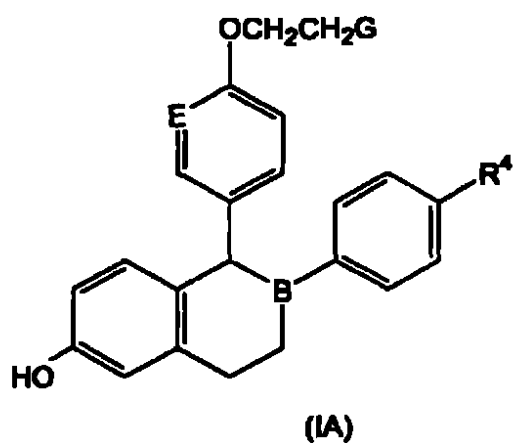
20

25

453 2

33

5



en la que G es

10



R^4 es H, OH, F o Cl, y B y E se seleccionan independientemente de CH y N.

15

Los compuestos especialmente preferidos para las composiciones y procedimientos de la invención son:

20

cis-6-(4-fluorofenil)-5-[4-(2-piperidin-1-iletoksi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol,

(-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol,

cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol,

25

cis-1-[6'-pirrolidinoetoksi-3'-piridil]-2-fenil-6-

454 7/5

34

hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno,

1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4''-fluorofenil)-6-

hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

cis-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-

5 iletoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol, y

1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-

1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y sales farmacéuticamente
aceptables de éstos. Una sal especialmente preferida de

(-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-

10 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol es la sal tartrato.

Otros agonistas/antagonistas de estrógeno preferidos
se describen en la patente de Estados Unidos 5.047.431. La
estructura de estos compuestos la da la fórmula (II) a

15 continuación:

20

25

455 ~~455~~

éstos, halógenos, o éteres halogenados C₁-C₄ que incluyen trifluorometiléter y triclorometiléter, ciano, alquilo C₁-C₆ (cadena lineal o ramificada), o trifluorometilo, con la condición de que cuando R_{1B} es H, R_{2B} no es OH.

5

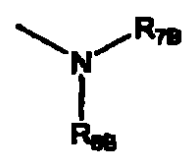
X_A se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, ciano, nitro, trifluorometilo y halógeno,

S es 2 o 3,

Y_A se selecciona de:

10

a) el resto:



15 en el que R_{7B} y R_{8B} se seleccionan independientemente del grupo de H, alquilo C₁-C₆, o fenilo opcionalmente sustituido por CN, alquilo C₁-C₆ (cadena lineal o ramificada), alcoxi C₁-C₆ (cadena lineal o ramificada), halógeno, -OH, -CF₃ u -OCF₃,

20

b) un heterociclo saturado, insaturado o parcialmente insaturado de cinco miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por -O-, -NH-, -N(alquilo C₁-C₄)-, -N= y -S(O)_u-, siendo u un entero de 0 a 2, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes
25 seleccionados independientemente del grupo constituido por

486 27h

hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁-C₄, trihalometilo, alcoxí C₁-C₄, trihalometoxi, aciloxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, hidroxialquilo (C₁-C₄), -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, alquilamino C₁-C₄,
5 dialquil (C₁-C₄)amino, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ y fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo (C₁-C₄),

c) un heterociclo saturado, insaturado o parcialmente insaturado de seis miembros que contiene hasta dos
10 heteroátomos seleccionados del grupo constituido por -O-, -NH-, -N(alquilo C₁-C₄)-, -N= y -S(O)_u-, siendo u un entero de 0 a 2, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por
15 hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁-C₄, trihalometilo, alcoxí C₁-C₄, trihalometoxi, aciloxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, hidroxialquilo (C₁-C₄), -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, alquilamino C₁-C₄, dialquil (C₁-C₄)amino, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ y fenilo
opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo (C₁-C₄),

20

d) un heterociclo saturado, insaturado o parcialmente insaturado de siete miembros que contiene hasta dos
heteroátomos seleccionados del grupo constituido por -O-, -NH-, -N(alquilo C₁-C₄)-, -N= y -S(O)_u-, siendo u un entero
25 de 0 a 2, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes

457 7/9/7

seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁-C₄, trihalometilo, alcoxi C₁-C₄, trihalometoxi, aciloxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, hidroxialquilo (C₁-C₄), -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, alquilamino C₁-C₄, dialquil (C₁-C₄)amino, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ y fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo (C₁-C₄), o

e) un heterociclo bicíclico que contiene 6-12 átomos de carbono, formando puente o condensado y que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por -O-, -NH-, -N(alquilo C₁-C₄)-, y -S(O)_u-, siendo u un entero de 0 a 2, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁-C₄, trihalometilo, alcoxi C₁-C₄, trihalometoxi, aciloxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, hidroxialquilo (C₁-C₄), -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, -N=, alquilamino C₁-C₄, dialquil (C₁-C₄)amino, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ y fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo (C₁-C₄), y los isómeros ópticos o geométricos de éstos, y sales de adición de ácidos, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y promedicamentos de éstos no tóxicos farmacológicamente aceptables.

258
D/11

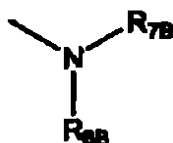
Los compuestos más preferidos de esta invención son los que tienen las estructuras generales V o VI anteriores, en las cuales:

5 R^{18} se selecciona de H, OH o los ésteres o alquiléteres C_1-C_{12} de éstos, y halógeno,

R_{2B} , R_{3B} , R_{4B} , R_{5B} y R_{6B} se seleccionan independientemente de H, OH o ésteres o alquiléteres C_1-C_{12} de éstos, halógeno, 10 ciano, alquilo C_1-C_6 o trihalometilo, preferiblemente trifluorometilo, con la condición de que cuando R_{1B} es H, R_{2B} no es OH.

X_A se selecciona de H, alquilo C_1-C_6 , ciano, nitro, 15 trifluorometilo y halógeno,

Y_A es el resto:



20

R_{7B} y R_{8B} se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 , o se combinan con $-(CH_2)_w-$, siendo w un entero de 2 a 6, de manera que forman un anillo, estando el anillo opcionalmente sustituido por hasta tres 25 sustituyentes seleccionados del grupo de hidrógeno,

259 3/4

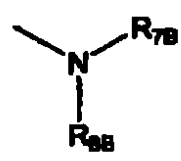
hidroxilo, halo, alquilo C₁-C₄, trihalometilo, alcoxi C₁-C₄, trihalometoxi, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, hidroxialquilo (C₁-C₄), -CO₂H, -CN, -CONH(C₁-C₄), -NH₂, alquilamino C₁-C₄, dialquil (C₁-C₄) amino, 5 -NHSO₂(C₁-C₄), -HCO(C₁-C₄) y -NO₂, y los isómeros ópticos y geométricos de éstos, y sales de adición de ácidos, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y promedicamentos de éstos no tóxicos farmacológicamente aceptables.

10

Los anillos formados por una concatenación de R_{7B} y R_{8B}, indicada anteriormente, pueden incluir, pero no están limitados a, anillos de aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina, hexametilenamina o heptametilenamina.

15

Los compuestos de mayor preferencia de fórmulas estructurales V y VI anteriores son aquellos en que R_{1B} es OH, R_{2B}-R_{6B} son como se han definido anteriormente, X_A se selecciona del grupo de Cl, NO₂, CN, CF₃ o CH₃, Y_A es el 20 resto



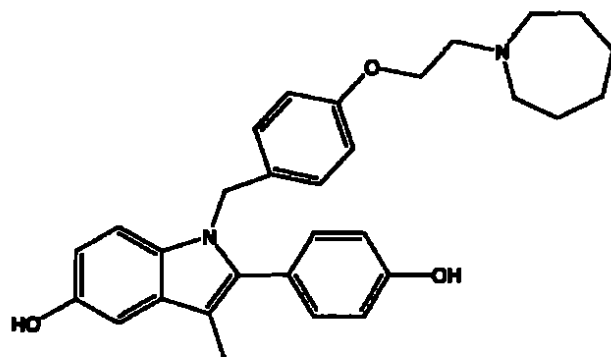
25

y R_{7B} y R_{8B} se concatenan conjuntamente como -(CH₂)_i-, siendo

480
17/11

t un entero de 4 a 6, para formar un anillo opcionalmente
sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados del
grupo de hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁-C₄,
trihalometilo, alcoxi C₁-C₄, trihalometoxi, alquiltio C₁-C₄,
5 alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, hidroxialquilo
(C₁-C₄), -CO₂H, -CN, -CONHalquilo(C₁-C₄), -NH₂, alquilamino
C₁-C₄, dialquil (C₁-C₄)amino, -NHSO₂alquilo(C₁-C₄),
-NHCOalquilo(C₁-C₄) y -NO₂, y los isómeros ópticos y
geométricos de éstos, y sales de adición de ácidos, N-
10 óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y
promedicamentos de éstos no tóxicos farmacológicamente
aceptables, incluyendo el compuesto TSE-24, de fórmula (Va)
siguiente:

15



(Va)

20

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente
aceptables de los agonistas/antagonistas de estrógeno de
esta invención pueden formarse por el compuesto mismo, o
por cualquiera de sus ésteres, e incluyen las sales
25 farmacéuticamente aceptables que se utilizan a menudo en

2461
27/1

química farmacéutica. Por ejemplo, las sales pueden formarse con ácidos orgánicos o inorgánicos como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, ácidos sulfónicos incluyendo agentes como ácido naftalenosulfónico, metanosulfónico y toluenosulfónico, ácido sulfúrico, nítrico, fosfórico, tartárico, piro sulfúrico, metafosfórico, succínico, fórmico, ftálico, láctico y similares, con mayor preferencia con ácido clorhídrico, cítrico, benzoico, maleico, acético y propiónico.

10

Los agonistas/antagonistas de estrógeno de esta invención, como se ha discutido anteriormente, pueden administrarse en forma de sales de adición de ácidos. Las sales se forman convenientemente, como es habitual en química orgánica, haciendo reaccionar el compuesto de esta invención con un ácido adecuado, como los descritos anteriormente. Las sales se forman rápidamente con altos rendimientos a temperaturas moderadas, y se preparan a menudo por simple aislamiento del compuesto de un baño ácido adecuado como etapa final de la síntesis. El ácido que forma la sal se disuelve en un disolvente orgánico apropiado, o disolvente orgánico acuoso, como un alcohol, cetona o éster. Por otro lado, si se desea el compuesto de esta invención en forma de base libre, se aísla de una etapa de baño básico final, según la práctica habitual. Una

15

20

25

462
2/9/15

técnica preferida para preparar clorhidratos es disolver la base libre en un disolvente adecuado y secar la disolución totalmente, como con tamices moleculares, antes de burbujear cloruro de hidrógeno gaseoso a través suyo.

5 Se reconocerá también que es posible administrar formas amorfas de los agonistas/antagonistas de estrógeno y estatinas.

El otro componente activo de las combinaciones de esta invención es una estatina. El término "estatina", cuando se utiliza en la descripción y reivindicaciones adjuntas, es sinónimo de los términos "inhibidor de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa" e "inhibidor de HMG-CoA reductasa". Estos tres términos se utilizan de forma intercambiable a lo largo de la descripción y reivindicaciones adjuntas. Como el sinónimo sugiere, las estatinas son inhibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa y como tales son eficaces en la reducción del nivel de colesterol en plasma sanguíneo y en la estimulación de la formación de hueso. Las estatinas y sales farmacéuticamente aceptables de éstas son particularmente útiles en prevenir la pérdida ósea y/o estimular la formación de hueso y en reducir los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) en mamíferos y particularmente en humanos.

10

15

20

25

463
28/11

Las estatinas adecuadas para su uso en la presente incluyen, pero no están limitadas a, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, fluindostatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, dihidrocompactina, compactina, lovastatina, atorvastatina, bervastatina, NK-104 y ZD-4522 y sales farmacéuticamente aceptables de éstas.

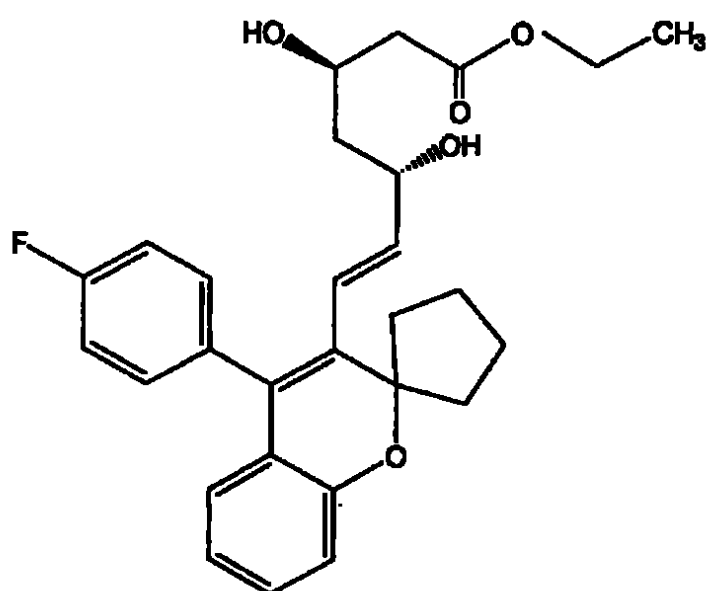
Las estatinas descritas en la presente se preparan mediante procedimientos bien conocidos para los expertos en la técnica. Específicamente, la simvastatina puede prepararse según el procedimiento descrito en el documento US 4.444.784. La pravastatina puede prepararse según el procedimiento descrito en el documento US 4.346.227. La cerivastatina puede prepararse según el procedimiento descrito en el documento US 5.502.199. La cerivastatina puede prepararse alternativamente según el procedimiento descrito en la solicitud Europea de Patente N° de Publicación EP617019. La mevastatina puede prepararse según el procedimiento descrito en el documento US 3.983.140. La velostatina puede prepararse según los procedimientos descritos en los documentos US 4.448.784 y US 4.450.171. La fluvastatina puede prepararse según el procedimiento descrito en el documento US 4.739.073. La compactina puede prepararse según el procedimiento descrito en el documento

461
2/11

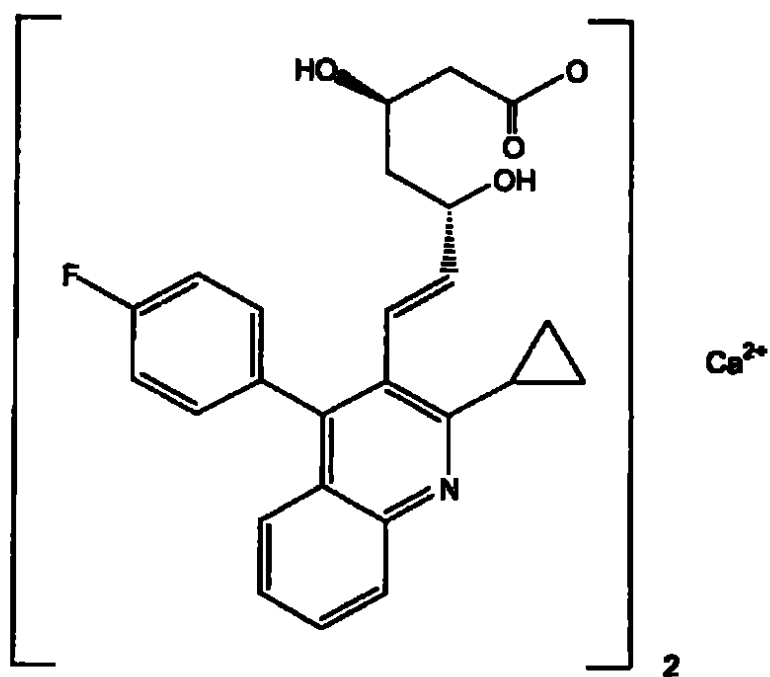
US 4.804.770. La lovastatina puede prepararse según el
procedimiento descrito en el documento US 4.231.938. La
dalvastatina puede prepararse según el procedimiento
descrito en la Solicitud de Patente Europea Número de
5 Publicación EP738510. La fluvastatina puede prepararse
según el procedimiento descrito en la Solicitud de Patente
Europea Número de Publicación EP363934. La
dihidrocompactina puede prepararse según el procedimiento
descrito en el documento US 4.450.171. La atorvastatina
10 puede prepararse según los procedimientos descritos en los
documentos US 4.681.893 y US 5.273.995. La bervastatina,
como muestra la figura VII a continuación, puede prepararse
según los procedimientos descritos en la patente de Estados
Unidos N° 5.082.859. NK-104, como muestra la fórmula VIII
15 siguiente, puede prepararse mediante los procedimientos
descritos en la patente de Estados Unidos n° 5.102.888. ZD-
4522, mostrada en la fórmula IX siguiente, puede prepararse
mediante los procedimientos descritos en la patente de
Estados Unidos n° 5.260.440.

265 271

49



(VII)



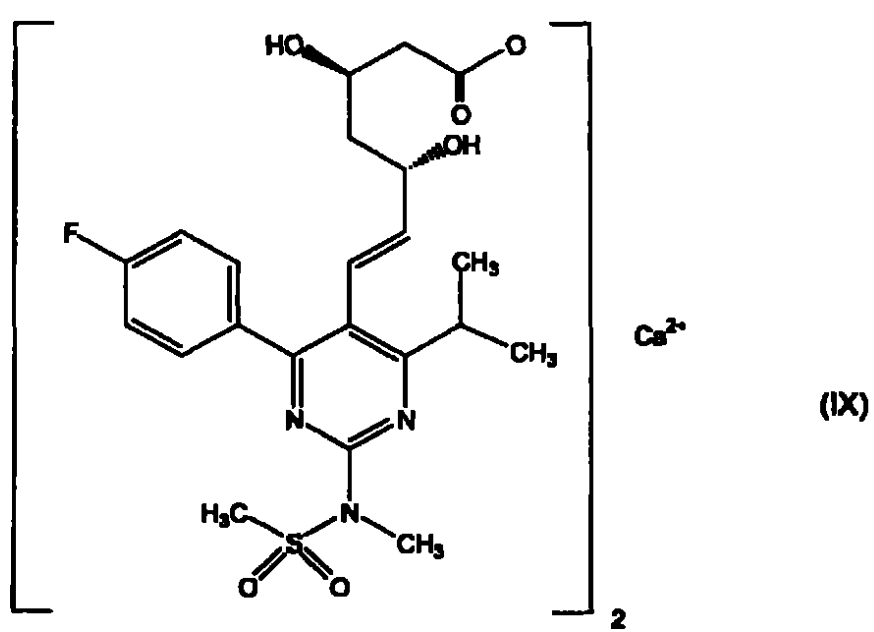
(VIII)

466 87

50

5

10



Se reconocerá que ciertas de las estatinas anteriores contienen un grupo ácido carboxílico o amina libre como parte de la estructura química. Además, ciertas estatinas dentro del alcance de esta invención contienen restos lactona, que existen en equilibrio con la forma ácido carboxílico libre. Estas lactonas pueden mantenerse como carboxilatos preparando sales farmacéuticamente aceptables de la lactona. Así, esta invención incluye sales farmacéuticamente aceptables de estos grupos ácido carboxílico o amina. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye tanto sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables como sales catiónicas farmacéuticamente aceptables. La expresión "sales catiónicas farmacéuticamente aceptables" se pretende que

2167
1/1

defina, pero no está limitada a sales tales como sales de metales alcalinos, (por ejemplo, sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo calcio y magnesio), sales de aluminio, sales amónicas y sales con aminas orgánicas como benzatina (N,N'-dibenciletilendiamina), colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina), benetamina (N-bencilfenetilamina), dietilamina, piperazina, trometamina (2-amino-2-hidroxometil-1,3-propanodiol) y procaína. La expresión "sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables" se pretende que defina, pero no está limitada a sales como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, hidrogenosulfato, fosfato, hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, acetato, succinato, citrato, metanosulfonato (mesilato) y para-toluenosulfonato (tosilato). Se reconocerá también que es posible administrar formas amorfas de las estatinas.

Las sales catiónicas farmacéuticamente aceptables de las estatinas que contienen ácidos carboxílicos libres pueden prepararse fácilmente haciendo reaccionar la forma de ácido libre de la estatina con la base apropiada, habitualmente un equivalente, en un codisolvente. Las bases típicas son hidróxido de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidruro de sodio, metóxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, benzatina, colina,

2168
172

dietanolamina, piperazina y trometamina. La sal se aísla por concentración a sequedad o por adición de un no disolvente. En muchos casos, las sales se preparan preferiblemente por mezcla de una disolución del ácido con una disolución de una sal diferente del catión (etilhexanoato de sodio o potasio, oleato de magnesio), empleando un disolvente (por ejemplo acetato de etilo) del que precipita la sal catiónica deseada, o puede aislarse de otra manera por concentración y/o adición de un no disolvente.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de estatinas que contienen grupos amina libres pueden prepararse fácilmente haciendo reaccionar la forma de base libre de la estatina con el ácido apropiado. Cuando la sal es de un ácido monobásico (por ejemplo el clorhidrato, bromhidrato, para-toluenosulfonato, acetato), la forma hidrogenada de un ácido dibásico (por ejemplo el hidrogenosulfato, succinato) o la forma dihidrogenada de un ácido tribásico (por ejemplo el dihidrogenofosfato, citrato), se emplea al menos un equivalente molar y habitualmente un exceso molar del ácido. Sin embargo, cuando se desean sales como el sulfato, hemisuccinato, hidrogenofosfato o fosfato, se utilizarán generalmente los equivalentes químicos apropiados y exactos del ácido. La

469

base libre y el ácido se combinan habitualmente en un codisolvente del que precipita la sal deseada, o puede aislarse de otra manera por concentración y/o adición de un no disolvente.

5

Un conocedor medio de la técnica reconocerá que ciertos agonistas/antagonistas de estrógeno y estatinas de esta invención contendrán uno o más átomos que pueden estar en una configuración estereoquímica, tautomérica o geométrica particular, dando lugar a estereoisómeros, tautómeros y regioisómeros e isómeros configuracionales. Todos dichos isómeros y mezclas de éstos están incluidos en esta invención. Los hidratos y solvatos de los compuestos de esta invención también están incluidos.

15

La invención objeto incluye también agonistas/antagonistas de estrógeno y estatinas marcados isotópicamente, que son estructuralmente idénticos a los descritos anteriormente, salvo por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferentes de la masa atómica o número de masa encontrados normalmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y

25

470
1/1

cloro, como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl respectivamente. Los compuestos de la presente invención, promedicamentos de éstos y sales farmacéuticamente aceptables de los citados compuestos y los citados
5 promedicamentos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos, están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se han incorporado isótopos
10 radiactivos como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o tejidos substrato. Los isótopos de H tritiado, es decir, ^3H , y de carbono 14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y de detección. Además, la sustitución con
15 isótopos más pesados como el deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas originadas por la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o la necesidad de dosis menores y, por tanto, pueden ser preferidos en algunas circunstancias. Por
20 lo general, los compuestos marcados isotópicamente de esta invención y sus promedicamentos pueden prepararse llevando a cabo los procedimientos conocidos o referidos y sustituyendo un reactivo sin marcador isotópico por un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible.

421
5/5

Los químicos farmacéuticos reconocerán fácilmente que los compuestos fisiológicamente activos que tienen grupos hidroxilo accesibles se administran frecuentemente en forma de ésteres farmacéuticamente aceptables. La literatura
5 referente a dichos compuestos, como el estradiol, proporciona un gran número de casos de dichos ésteres. Los compuestos de esta invención no son una excepción a este respecto, y pueden administrarse eficazmente en forma de un éster, formado sobre los grupos hidroxilo, como un
10 experto en química farmacéutica esperaría. Es posible, como es sabido desde hace mucho tiempo en química farmacéutica, ajustar la velocidad o duración de acción del compuesto mediante la elección apropiada de los grupos éster.

15 Se prefieren ciertos grupos éster como constituyentes de los compuestos de esta invención. Las estatinas y/o compuestos de fórmula I, IA, II, III, IV, V, Va, VI, VII, VIII o IX pueden contener grupos ésteres en diversas posiciones, como se ha definido anteriormente en la
20 presente, estando representados estos grupos por $-COOR^9$, siendo R^9 alquilo C_1-C_{14} , cloroalquilo C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_7 , fenilo o fenilo mono o disustituido con alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , hidroxilo, nitro, cloro, fluoro o tri(cloro o fluoro)metilo.

472
~~472~~
1/1

Como se ha utilizado en la presente, el término "cantidad eficaz" significa una cantidad de compuesto de las composiciones, estuches y procedimientos de la presente invención que es capaz de tratar los síntomas de los estados patológicos descritos. La dosis específica de un compuesto administrado según esta invención estará determinada, por supuesto, por las circunstancias particulares que rodeen el caso incluyendo, por ejemplo, el compuesto administrado, la vía de administración, el estado en que se encuentra el paciente y la gravedad del estado patológico a tratar.

La dosis de un compuesto de esta invención a administrar a un sujeto es ampliamente variable y está sujeta al juicio del médico a cargo. Se observará que puede ser necesario ajustar la dosis de un compuesto cuando se administra en forma de sal, como laureato, cuyo resto formador de la sal tiene un peso molecular apreciable.

Las cantidades de dosificación siguientes y otras cantidades de dosificación establecidas en otra parte de esta descripción y en las reivindicaciones adjuntas, son para un sujeto humano medio con un peso de alrededor de 65 kg a alrededor de 70 kg. El facultativo experto será capaz de determinar fácilmente la cantidad de dosificación

473
1772

requerida para un sujeto cuyo peso se encuentre fuera del intervalo de 65 a 70 kg, basándose en el historial médico del sujeto y en la presencia de enfermedades, por ejemplo diabetes, en el sujeto. Todas las dosis establecidas en la presente, y en las reivindicaciones adjuntas, son dosis diarias de la forma de base libre de los agonistas/antagonistas de estrógeno o estatinas. El cálculo de la cantidad de dosificación para otras formas de base libre como sales o hidratos se consigue fácilmente realizando una simple proporción relativa a los pesos moleculares de las especies implicadas.

En general, según esta invención, algunas de las estatinas representativas se administran en las siguientes cantidades de dosificación:

simvastatina, generalmente de alrededor de 2,5 mg a alrededor de 160 mg y preferiblemente de alrededor de 10 mg a alrededor de 40 mg,

pravastatina, generalmente de alrededor de 2,5 mg a alrededor de 160 mg y preferiblemente de alrededor de 10 mg a alreredor de 40 mg,

cerivastatina, generalmente de alrededor de 25 μ g a alrededor de 5 mg y preferiblemente de alrededor de 1 mg a alreredor de 3,2 mg,

fluvastatina, generalmente de alrededor de 2,5 mg a

474
1/11

alrededor de 160 mg y preferiblemente de alrededor de 20 mg a alreredor de 80 mg,

lovastatina, generalmente de alrededor de 2,5 mg a alrededor de 160 mg y preferiblemente de alrededor de 10 mg a alreredor de 80 mg,

atorvastatina, generalmente de alrededor de 2,5 mg a alrededor de 160 mg y preferiblemente de alrededor de 10 mg a alreredor de 80 mg.

10 El intervalo general de tasas de administración eficaz de los agonistas/antagonistas de estrógeno es de alrededor de 0,001 mg/día a alrededor de 200 mg/día. Un intervalo preferido es de alrededor de 0,010 mg/día a 100 mg/día. Por supuesto, a menudo es práctico administrar la dosis diaria
15 del compuesto en porciones, a diversas horas del día. Sin embargo, en cualquier caso dado, la cantidad de compuesto administrado dependerá de factores tales como la potencia del agonista/antagonista de estrógeno específico, la solubilidad del componente activo, la formulación utilizada
20 y la vía de administración.

En general, las composiciones farmacéuticas incluirán un agonista/antagonista de estrógeno como primer ingrediente activo y una estatina como segundo ingrediente
25 activo, en combinación con un vehículo farmacéuticamente

475

629

aceptable como suero salino, suero salino tamponado, dextrosa al 5% en agua, suero salino tamponado con borato que contiene oligoelementos o similares. Las formulaciones pueden incluir también uno o más excipientes, conservantes, solubilizantes, agentes de tamponado, lubricantes, cargas, estabilizantes, etc. Los procedimientos de formulación son bien conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19ª edición (1995). Las composiciones farmacéuticas para uso en la presente invención pueden estar en forma de disoluciones o suspensiones líquidas estériles no pirogénicas, cápsulas recubiertas, supositorios, polvos liofilizados, parches transdérmicos u otras formas conocidas en la técnica. La administración local puede ser por inyección en el sitio de la lesión o defecto, o por inserción o adherencia de un portador sólido al sitio, o por administración tópica directa de un líquido viscoso, o similares. Para administración local, el vehículo de suministro proporciona preferiblemente una matriz para el hueso o cartílago en crecimiento, y más preferiblemente es un vehículo que puede absorberse por el sujeto sin efectos adversos.

Los compuestos de ingrediente activo pueden administrarse oralmente por razones de conveniencia. Sin

476
28/1

embargo, los compuestos pueden administrarse de forma igualmente eficaz percutáneamente, localmente en el sitio de la lesión o como supositorios para absorción en el recto o vagina, si se desea en un caso determinado. Pueden
5 utilizarse todos los tipos habituales de composiciones, incluyendo comprimidos, comprimidos masticables, cápsulas, disoluciones, disoluciones parenterales, trociscos, supositorios y suspensiones. Las composiciones se formulan para contener una dosis diaria, o una fracción conveniente
10 de un dosis diaria, en una unidad de dosificación que puede ser un sólo comprimido o cápsula o un volumen conveniente de líquido.

Las cápsulas se preparan por mezcla del compuesto o
15 compuestos con un diluyente adecuado y rellenando las cápsulas con la cantidad apropiada de la mezcla. Los diluyentes habituales incluyen sustancias inertes en polvo como almidón de muchos tipos diferentes, celulosa en polvo, especialmente celulosa cristalina y microcristalina,
20 azúcares como fructosa, manitol y sucrosa, harinas de grano y polvos comestibles similares.

Los comprimidos se preparan por compresión directa, por granulación en húmedo, o por granulación en seco. Sus
25 formulaciones incorporan habitualmente diluyentes,

477 18/5

ligantes, lubricantes y disgregantes así como el compuesto o compuestos. Los diluyentes típicos incluyen, por ejemplo, varios tipos de almidón, lactosa, manitol, caolín, fosfato o sulfato de calcio, sales inorgánicas como cloruro de sodio y azúcar en polvo. Los derivados de celulosa en polvo son también útiles. Los ligantes de comprimidos típicos son sustancias como almidón, gelatina y azúcares como lactosa, fructosa, glucosa y similares. Las gomas naturales y sintéticas son también convenientes, incluyendo goma arábiga, alginatos, metilcelulosa, polivinilpirrolidina y similares. Polietilenglicol, etilcelulosa y ceras pueden servir también como ligantes.

Puede ser necesario un lubricante en una formulación de comprimidos para prevenir que el comprimido y los punzones se peguen al troquel. El lubricante se elige de sólidos deslizantes como talco, esterato de magnesio y calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados.

Los disgregantes de comprimidos son sustancias que se hinchan cuando se humedecen para romper el comprimido y liberar el compuesto o compuestos. Incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas y gomas, más particularmente pueden utilizarse por ejemplo almidones de maíz y patata, metilcelulosa, agar, betonita, celulosa de madera, esponja

178
2/82

natural en polvo, resinas de intercambio catiónico, ácido algínico, goma guar, pulpa de cítricos y carboximetilcelulosa, así como laurilsulfato de sodio.

5 Los comprimidos están recubiertos a menudo con azúcar como aromatizante y sellante, o con agentes protectores formadores de película para modificar las propiedades de disolución del comprimido. Los compuestos pueden formularse también como comprimidos masticables utilizando grandes
10 cantidades de sustancias de sabor agradable como manitol en la formulación, como está ahora bien establecido en la técnica.

 Cuando se desea administrar un compuesto en forma de
15 supositorio, pueden utilizarse las bases típicas. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional que puede modificarse por adición de ceras para aumentar su punto de fusión ligeramente. Las bases de supositorio miscibles con agua que comprenden, particularmente,
20 polietilenglicoles de diversos pesos moleculares, son ampliamente utilizadas.

 El efecto de los compuestos puede retrasarse o prolongarse mediante una formulación apropiada. Por
25 ejemplo, puede prepararse un aglomerado de disolución lenta

479 4782

del compuesto e incorporarse en un comprimido o cápsula. La técnica puede mejorarse preparando aglomerados de varias velocidades de disolución diferentes y rellenando las cápsulas con una mezcla de aglomerados. Los comprimidos o cápsulas pueden recubrirse con una película que resista la disolución durante un periodo predecible de tiempo. Incluso las preparaciones parenterales pueden hacerse de acción prolongada disolviendo o suspendiendo el compuesto o compuestos en vehículos oleosos o emulsionados que permiten una lenta dispersión en el suero.

Las combinaciones de esta invención pueden administrarse en una formulación de liberación controlada, como una formulación de liberación lenta o formulación de liberación rápida. Dichas formulaciones de liberación controlada de la combinación de esta invención pueden prepararse utilizando procedimientos bien conocidos para los expertos en la técnica. El procedimiento de administración estará determinado por el médico a cargo u otra persona experta en la técnica después de una evaluación del estado y necesidades del sujeto.

El término "promedicamento" significa compuestos que se transforman in vivo proporcionando un compuesto de la presente invención. La transformación puede ocurrir por

480
481

diversos mecanismos, como por medio de hidrólisis en sangre. Una buena discusión del uso de promedicamentos la proporcionan T. Higuchi y W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Por ejemplo, si un compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional ácido carboxílico, un promedicamento puede comprender un éster formado por el reemplazamiento del átomo de hidrógeno del grupo ácido por un grupo como alquilo (C_1-C_3), alcanoiloximetilo (C_2-C_{12}), 1-(alcanoiloxi)etilo de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)etilo de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etilo de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquilamino (C_1-C_2)alquilo (C_2-C_3) (como β -dimetilaminoetilo), carbamoílalquilo (C_1-C_2), N,N-di(alquilcarbamoíl (C_1-C_2)alquilo (C_1-C_2) y piperidino-, pirrolidino- o morfolinoalquilo (C_2-C_3).

481

~~278~~

De forma similar, si un compuesto de la presente invención comprende un grupo funcional alcohol, puede formarse un promedicamento mediante el reemplazamiento del átomo de hidrógeno del grupo alcohol por un grupo como alcanoiloximetilo (C_1-C_6), 1-(alcanoiloxi C_1-C_6)etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi C_1-C_6)etilo, alcoxycarboniloximetilo (C_1-C_6), N-alcoxycarbonilaminometilo (C_1-C_6), succinóilo, alcanóilo (C_1-C_6), α -aminoalcanóilo (C_1-C_4), arilacilo y α -aminoacilo o α -aminoacilo- α -aminoacilo, seleccionándose cada grupo α -aminoacilo independientemente de los L-aminoácidos de origen natural, $P(O)(OH)_2$, $-P(O)(Oalquilo\ C_1-C_6)_2$ o glicosilo (el radical resultante de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato).

15'

Si un compuesto de la presente invención comprende un grupo funcional amino, puede formarse un promedicamento mediante el reemplazamiento de un átomo de hidrógeno en el grupo amino por un grupo como R^X -carbonilo, R^XO -carbonilo, NR^XR^X -carbonilo, siendo R^X y R^X cada uno independientemente alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_7 , bencilo o R^X -carbonilo es un α -aminoacilo natural o α -aminoacilo- α -aminoacilo natural, $-C(OH)C(O)OY^X$, (siendo Y^X H, alquilo C_1-C_6 o bencilo), $-C(OY^{X0})Y^{X1}$, (siendo Y^{X0} alquilo C_1-C_4 y siendo Y^{X1} alquilo C_1-C_6 , carboxialquilo (C_1-C_6), aminoalquilo (C_1-C_4)

402
5/8/86

o mono-N- o di-N,N-alquilaminoalquilo (C_1-C_6)), $-C(Y^{X2})Y^{X3}$, siendo Y^{X2} H o metilo e Y^{X3} mono-N- o di-N,N-alquilamino (C_1-C_6), morfolino, piperdin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.

5 Ventajosamente, la presente invención proporciona también estuches para uso por un consumidor para estimular la formación de hueso y/o prevenir la pérdida ósea y reducir el colesterol en sangre, incluyendo tratar a sujetos que sufren enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis e hiperlipidemia y tratar a sujetos que presenten síntomas de riesgo cardíaco. El estuche comprende a) una composición farmacéutica que comprende un agonista/antagonista de estrógeno y un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, b) una composición 10 farmacéutica que comprende una estatina y un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, c) instrucciones que describen un procedimiento de uso de las composiciones farmacéuticas para estimular la formación de hueso y/o prevenir la pérdida ósea y reducir el colesterol en sangre. Las 20 instrucciones pueden indicar también que el estuche es para estimular la formación de hueso y/o prevenir la pérdida ósea y reducir el colesterol en sangre, reduciendo sustancialmente la propensión concomitante a los efectos 25 adversos asociados con la administración de estrógenos. El

483 7/17

agonista/antagonista de estrógeno y la estatina contenidas en el estuche pueden estar opcionalmente combinados en la misma composición farmacéutica.

5 Un "estuche", como se utiliza en la presente
solicitud, incluye un envase para contener las
formulaciones farmacéuticas y puede incluir también envases
divididos como un frasco dividido o un envase de lámina
dividido. El envase puede estar en cualquier configuración
10 o forma como las conocidas en la técnica que se fabrican
con un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo
una caja de papel o cartulina, un frasco o tarro de
plástico, una bolsa resellable (por ejemplo para mantener
un "recambio" de comprimidos para colocar en un envase
15 diferente), o un envase blíster con dosis individuales para
sacar presionando del envase según un programa terapéutico.
El envase utilizado puede depender de la forma de
dosificación exacta implicada, por ejemplo una caja de
cartulina convencional no se utilizaría generalmente para
20 mantener una suspensión líquida. Es factible que puedan
utilizarse más de un envase juntos en un solo envasado para
comercializar una forma de dosificación simple. Por
ejemplo, los comprimidos pueden estar contenidos en un
frasco que está a su vez contenido en una caja.

484
X
7

Un ejemplo de dicho estuche es el denominado envase blíster. Los envases blíster son bien conocidos en la industria del envasado y se usan ampliamente para envasar formas de dosis unitarias farmacéuticas (comprimidos, cápsulas y similares). Los envases blíster están formados por lo general por una lámina de material relativamente rígido cubierta con una delgada hoja de un material plástico, preferiblemente transparente. Durante el procedimiento de envasado, se conforman unos alveolos en la hoja delgada de plástico. Los alveolos tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o cápsulas a envasar o pueden tener el tamaño y la forma para acomodar múltiples comprimidos y/o cápsulas a envasar. A continuación, se colocan en los alveolos los comprimidos o cápsulas y se sella la lámina de material relativamente rígido a la hoja delgada de plástico en la cara de la hoja opuesta a la dirección en que se han conformado los alveolos. Como resultado, los comprimidos o cápsulas quedan individual o colectivamente herméticamente cerrados en los alveolos entre la hoja delgada de plástico y la lámina. Con preferencia, la resistencia de la lámina es tal que los comprimidos o cápsulas se pueden extraer del envase blíster aplicando una presión manual sobre los alveolos, mediante la cual se practica una abertura en la lámina en la posición donde se encuentra el alveolo. El comprimido o

485
1781

cápsula pueden extraerse entonces a través de dicha abertura.

Puede ser deseable proporcionar un recordatorio escrito, siendo el recordatorio escrito del tipo que contiene información y/o instrucciones para el médico, farmacéutico o sujeto, por ejemplo, en forma de números cerca de los comprimidos o cápsulas, de forma que los números correspondan a los días del régimen de administración en los que deben ingerirse los comprimidos o cápsulas especificados, o una tarjeta que contiene el mismo tipo de información. Otro ejemplo de dicho recordatorio es un calendario impreso en la tarjeta, por ejemplo, tal como sigue "Primera semana, Lunes, Martes, y así sucesivamente. Segunda semana, Lunes, Martes, y así sucesivamente". Serán evidentes otras variaciones de recordatorio. Una "dosis diaria" puede ser un solo comprimido o cápsula o varios comprimidos o cápsulas para tomar en un día dado. Cuando el estuche contiene composiciones separadas, una dosis diaria de una o varias composiciones del estuche puede consistir en un comprimido o cápsula, mientras que una dosis diaria de otra u otras composiciones del estuche puede consistir en varios comprimidos o cápsulas.

486
1/10/1

Otra realización específica de la invención es un dispensador diseñado para dispensar las dosis diarias en cada momento en el orden de su uso deseado. Preferiblemente, el dispensador está dotado de un recordatorio, para facilitar el cumplimiento del régimen de dosificación. Un ejemplo de dicho recordatorio es un contador mecánico que indique el número de dosis diarias que se han dispensado. Otro ejemplo de dicho recordatorio es una memoria de microprocesador que funcione a pilas acoplada a una pantalla de cristal líquido, o una señal de recuerdo audible que, por ejemplo, muestre la fecha en que se ha tomado la última dosis y/o recuerde cuando debe tomarse la dosis siguiente.

Basándose en la lectura de la presente descripción y reivindicaciones, ciertas modificaciones de las composiciones y procedimientos descritos en la presente resultarán evidentes para un conocedor medio de la técnica. Las reivindicaciones adjuntas a ésta se pretende que abarquen estas modificaciones.

Todas las referencias y patentes citadas en la presente se incorporan como referencia.

487 17/5

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Unión al receptor de estrógeno

5 Se midió la afinidad de unión de estrógeno y agonista/antagonista de estrógeno mediante el siguiente protocolo:

10 Clonación de cDNA de ER α humana: Se clonó la región de codificación de ER α humana por RT-PCR de mRNA de célula de cáncer de mama humana utilizando Expand™ High Fidelity PCR System según las instrucciones del fabricante (Boehringer-Mannheim, Indianápolis, IN). Se clonaron los productos de PCR en pCR2.1 TA Cloning Kit (Invitrogen, 15 Carlsbad, CA) y se secuenciaron. Se subclonó cada región de codificación de receptor en el vector de expresión de mamíferos pcDNA3 (Invitrogen, Carlsbad, CA).

20 Expresión de células de mamífero: Se sobreexpresaron proteínas receptoras en células 293T. Estas células, derivadas de células HEK293 (ATCC, Manassas, VA), se han modificado genéticamente para expresar de forma estable el antígeno T mayor y poder por lo tanto replicar plásmidos que contienen un origen de replicación SV40 a números 25 elevados de copias. Las células 293T se transfectaron con

488 1767

hER α -pcDNA3 o hER β -pcDNA3 utilizando lipofectamina como describe el fabricante (Gibco/BRL, Bethesda, MD). Se recogieron las células en suero salino tamponado con fosfato (PBS) con EDTA 0,5 mM 48 horas después de la transfección. Se lavaron los sedimentos celulares una vez con PBS/EDTA. Se prepararon lisados de células enteras por homogeneización en tampón TEG (Tris 50 mM, pH 7,4, EDTA 1,5 mM, NaCl 50 mM, glicerol al 10%, DTT 5 mM, aprotinina 5 μ g/ml, leupeptina 10 μ g/ml, Pefabloc 0,1 mg/ml), utilizando un homogeneizador dounce. Se centrifugaron los extractos a 100.000 x g durante 2 horas a 4°C y se recogieron los sobrenadantes. Se determinaron las concentraciones de proteína total utilizando un reactivo BioRad (BioRad, Hercules, CA).

15

Ensayo de unión competitiva: Se midió la capacidad de diversos compuestos de inhibir la unión de [^{3} H]-estradiol mediante un ensayo de unión competitiva utilizando carbó vegetal recubierto de dextrano como se ha descrito (Leake R.E., Habib F., 1987 Steroid Hormone receptors: assay and characterization en: B. Green y R.E. Leake (eds). Steroid Hormones, a Practical Approach. IRL Press Ltd, Oxford, 67-92). Los extractos de células 293T que expresaban hER α o hER β se incubaron en presencia de concentraciones crecientes del compuesto a ensayar y una concentración fija

25

489 17/12

de [³H]-estradiol (141 μCi/mmol, New England Nuclear, Boston, MA) en TrisHCl 50 mM, pH 7,4, EDTA 1,5 mM, NaCl 50 mM, glicerol al 10%, DTT 5 mM, β-lactoglobulina 0,5 mg/ml en un volumen final de 0,2 ml. Se disolvieron todos los compuestos a ensayar en dimetilsulfóxido. La concentración final del receptor fue 50 pM con [³H]-estradiol 0,5 nM. Después de 16 horas a 4°C, se añadió el carbón vegetal recubierto de dextrano (20 μl). Después de 15 minutos a temperatura ambiente, se eliminó el carbón vegetal por centrifugación y se midió el ligando radiactivo presente en el sobrenadante por recuento de centelleo. Todos los reactivos se obtuvieron de Sigma (St. Louis. MO) a menos que se indique otra cosa.

Se midieron la afinidad de unión de (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol (PPTN) y 17β-estradiol utilizando receptor de estrógeno (ER) humano recombinante. La figura 1 muestra los resultados del experimento de unión en el que se encontró que la unión de PPTN era similar a la de 17β-estradiol.

Ejemplo 2: Inhibición in vitro del crecimiento de células tumorales de mama humanas.

490
7/6/7

Se ensayaron los efectos antiproliferativos in vivo del (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol (PPTN) utilizando dos tipos de líneas celulares de cáncer de mama humanas: en primer
5 lugar, células MF-7, que contenían ER así como receptores de progesterona (PgR), y en segundo lugar, células MDA-MB-231, que carecían de ER y PgR y posibilitaban la determinación de un efecto que es independiente del mecanismo ER. El efecto de PPTN sobre el crecimiento de
10 estas diferentes líneas celulares se determinó por incubación de las células a diversas concentraciones de compuesto durante 6 días.

Se determinaron entonces los efectos
15 antiproliferativos por recuento directo de células. El PPTN inhibió el crecimiento de la línea celular MCF-7 ER positiva. La CI_{50} para la inhibición del crecimiento era aproximadamente de 3 a 5 x 10⁻¹¹ M. En líneas celulares MDA-MB-231 ER negativas, el compuesto no inhibió la
20 proliferación celular. Estos resultados indican que la inhibición del crecimiento era específica de ER y no debida a la citotoxicidad, ya que el compuesto no tenía un efecto mensurable sobre la línea celular ER negativa.

25 Ejemplo 3: Efecto del (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-

2191 57

iletoksi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol (PPTN) en el Modelo de Rata Ovariectomizada: un modelo de osteoporosis postmenopáusica.

5 En mujeres, la deficiencia de estrógenos durante la menopausia da como resultado una renovación ósea aumentada que conduce a pérdida ósea. La ovariectomía en ratas produce deficiencia de estrógenos y una renovación ósea aumentada que conduce a pérdida ósea trabecular similar a
10 la observada en mujeres postmenopáusicas (Kalu, D.N., Bone and Mineral 1991, 15:175, Frost, H.M., Jee, W.S.S., Bone and Mineral 1992, 18:227, Wronski, T.J., Yen, C-F, Cells Materials 1991, (supl. 1):69). Las ratas OVX son pues un modelo apropiado para evaluar compuestos para la prevención
15 y tratamiento de osteoporosis postmenopáusica. La capacidad del PPTN de inhibir la pérdida ósea por deficiencia de estrógenos fue evaluada en ratas OVX de 5 meses de edad, ya que la ovariectomía produce pérdidas óseas significativas en las vértebras lumbares, tibia proximal
20 y metáfisis femoral distal (Ke, H.Z., et al., Endocrin 1995, 136:2435, Chen, H.K., et al., J. Bone Miner. Res. 1995, 10:1256).

 Se trataron ratas hembra OVX de cinco meses de edad
25 con PPTN en dosis orales de 0,733, 7,33, 73,3 y 733

492 ~~76/7~~

$\mu\text{g/ml/día}$, o 17α -etinilestradiol (EE) a $30 \mu\text{g/kg/día}$ (10 ratas por subgrupo) diariamente durante 4 semanas. El tratamiento oral empezó 1 día después de la cirugía. Un grupo de ratas simulacro tratadas con vehículo ($n=10$) y ratas OVX tratadas con vehículo ($n=10$) sirvieron como controles. Se inyectó calceína a 10 mg/kg subcutáneamente a todas las ratas 12 y 2 días antes de la necropsia como marcador óseo fluorocrómico para medir los parámetros histomorfométricos dinámicos óseos. Se determinaron los efectos del PPTN sobre los siguientes objetivos: (a) osteocalcina en suero, un marcador bioquímico de la renovación ósea, (b) densidad mineral ósea de las vértebras lumbares y metáfisis femoral distal, (c) histomorfometría ósea del quinto cuerpo vertebral lumbar y metáfisis tibial proximal.

Se determinó la concentración de osteocalcina por radioinmunoensayo. Cuatro semanas después de la cirugía, la concentración de osteocalcina aumentó significativamente en un 85% en controles OVX tratados con vehículo, comparado con los controles simulacro tratados con vehículo. Este aumento se previno completamente por tratamiento con PPTN a dosis $\geq 7,33 \mu\text{g/kg/día}$, o por tratamiento con EE. Por lo tanto, tanto $7,33 \mu\text{g/kg/día}$ de PPTN como EE previnieron el aumento de la concentración de osteocalcina inducida por

293 787

deficiencia de estrógenos en rata. Estos datos sugerían que el PPTN inhibe la renovación ósea inducida por deficiencia de estrógenos.

5 Se extrajeron de la primera a la sexta vértebras
lumbares de cada rata durante la necropsia. Estas se
exploraron ex vivo utilizando absorciometría de rayos X de
energía dual. Se analizaron las imágenes de barrido y se
determinaron el área ósea, el contenido mineral óseo (BMC)
10 y la densidad mineral ósea (BMD) de las vértebras lumbares
completas (WLV) y de LV1 a LV6. Las áreas óseas de WLV y
LV1 a LV6 no difirieron entre los grupos. Los cambios en
BMC fueron similares a los observados en BMD. Además, los
cambios en BMD de las WLV fueron idénticos a los observados
15 en cada una de las seis vértebras. Por lo tanto, sólo se
comunican los cambios en las vértebras lumbares completas.

A continuación de la ovariectomía con tratamiento de
vehículo, se encontró una reducción significativa en la BMD
20 de las vértebras lumbares 4 semanas después de la
ovariectomía. PPTN a todos los niveles de dosis y EE
previnieron totalmente la reducción de BMD vertebral
lumbar. Además, la BMD en ratas OVX tratadas con 73,3
 $\mu\text{g/kg/día}$ de PPTN aumentó significativamente comparada con
25 los controles simulacro y OVX. Estos datos indican que PPTN

494

178/1

a dosis tan bajas como 0,733 $\mu\text{g/kg/día}$ prevenía completamente la pérdida ósea vertebral lumbar inducida por deficiencia de estrógenos.

5 Para comprender el mecanismo celular de los efectos protectores del hueso de PPTN a nivel de tejido, se utilizaron procedimientos histomorfométricos para determinar los efectos de PPTN sobre hueso poroso del quinto cuerpo vertebral lumbar en ratas OVX. La

10 ovariectomía produjo reducciones significativas del volumen óseo trabecular (área ósea trabecular dividida entre el área de espacio de médula, expresado en porcentaje) y del número trabecular, y un aumento significativo de la separación trabecular del quinto cuerpo vertebral lumbar.

15 Estos cambios inducidos por la ovariectomía fueron completamente prevenidos por el tratamiento con todas las dosis de PPTN y EE. Además, el número trabecular aumentó significativamente en ratas OVX tratadas con EE o PPTN a 73,3 o 733 $\mu\text{g/kg/día}$ comparado con los controles simulacro.

20 Estos datos revelaron que el PPTN es un agente protector del hueso en ratas deficientes en estrógenos. La DE_{50} de PPTN en la prevención de la masa y estructura ósea porosa vertebral lumbar en ratas OVX era menor de 0,733 $\mu\text{g/kg/día}$.

25 Se encontró un aumento significativo en el porcentaje

495 / 199

de superficie erosionada (+59%), un índice de resorción ósea osteoclástica, en ratas OVX tratadas con vehículo comparado con controles simulacro tratados con vehículo. De manera similar a EE, el PPTN a todos los niveles de dosis redujo significativamente el porcentaje de superficie erosionada en ratas OVX comparado con controles simulacro. Por lo tanto, el PPTN previno la pérdida ósea en ratas OVX por inhibición de la resorción ósea asociada con deficiencia de estrógenos.

10

La ovariectomía dio como resultado un aumento significativo de la tasa de formación de hueso (BFR, cantidad de formación de hueso por unidad de superficie ósea), un índice de la renovación ósea, mientras que EE y PPTN a todos los niveles de dosis inhibieron este aumento.

15

La tasa de renovación ósea aumentó significativamente en ratas OVX tratadas con vehículo comparado con controles simulacro tratados con vehículo. La tasa de renovación ósea en ratas OVX tratadas con PPTN o EE no difería de los controles simulacro, indicando que PPTN a todos los niveles de dosis y EE prevenían completamente el aumento de la renovación ósea asociada con deficiencia de estrógenos.

20

En resumen, PPTN prevenía la pérdida ósea vertebral

25

2196 28

lumbar por inhibición de la resorción ósea y la renovación
ósea asociada con deficiencia de estrógenos de manera
indistinguible del estrógeno. La DE_{50} de PPTN en la
conservación de hueso trabecular en este modelo era menor
5 de 0,733 $\mu\text{g/kg/día}$.

Utilizando absorciometría de rayos X de energía dual,
se exploró el fémur derecho de cada rata ex vivo. Se
determinaron la densidad mineral ósea (BMD) de las
10 metáfisis femorales distales (segundos 0,5 cm del extremo
distal del fémur) y el fémur proximal (los primeros 0,5 cm
del extremo proximal del fémur, que contiene la cabeza,
cuello y trocánter mayor femorales).

15 Cuatro semanas después de la ovariectomía en ratas
tratadas con vehículo, la BMD de las metáfisis femorales
distales y fémures proximales se redujo significativamente.
EE previno la reducción de BMD en las metáfisis femorales
distales, pero no tuvo efecto en la BMD femoral proximal.
20 En ratas OVX tratadas con PPTN a 0,733 o 7,33 $\mu\text{g/kg/día}$,
la BMD de las metáfisis femorales distales y el fémur
proximal no difería de los controles OVX. Sin embargo, el
PPTN a 73,3 y 733 $\mu\text{g/kg/día}$ prevenía completamente la
reducción de BMD de las metáfisis femorales distales y
25 fémur proximal en ratas OVX.

497 185

Para determinar el efecto de PPTN sobre las metáfisis de huesos largos, se realizaron análisis histomorfométricos en la tibia proximal. El volumen óseo trabecular se redujo significativamente en controles OVX tratados con vehículo comparado con los controles simulacro. PPTN a dosis $\geq 7,33$ $\mu\text{g/kg/día}$ tenía un volumen óseo trabecular significativamente mayor comparado con los controles OVX. A $0,733 \mu\text{g/kg/día}$, PPTN no tuvo un efecto significativo sobre el volumen óseo trabecular. La DE_{50} de PPTN en la conservación de la masa ósea trabecular tibial proximal en ratas OVX estaba entre $0,733$ y $7,33 \mu\text{g/kg/día}$.

Se encontraron aumentos significativos en los índices de resorción ósea osteoclástica (número de osteoclastos por milímetro de superficie de hueso y porcentaje de superficie de osteoclasto) en ratas OVX tratadas con vehículo comparado con los controles simulacro tratados con vehículo. De manera similar a EE, el PPTN a niveles de dosis de $7,33$, $73,7$ y $733 \mu\text{g/kg/día}$ redujo significativamente el número de osteoclastos por milímetro de superficie ósea y el porcentaje de superficie de osteoclasto, comparado con los controles simulacro y OVX. Además, el porcentaje de superficie de osteoclasto se redujo significativamente en ratas OVX tratadas con PPTN a $0,733 \mu\text{g/kg/día}$ comparado con los controles OVX.

La ovariectomía aumentó significativamente la tasa de renovación ósea en hueso trabecular tibial proximal comparado con los controles simulacro tratados con vehículo. La tasa de renovación ósea en ratas OVX tratadas con PPTN o EE no difería de la de los controles simulacro, con la excepción de PPTN a la dosis de 0,733 $\mu\text{g/kg/día}$, indicando que el PPTN a dosis de 7,33 a 733 $\mu\text{g/kg/día}$ prevenía el aumento en renovación ósea asociado con la deficiencia de estrógenos y la mantenía a los niveles de control simulacro.

En resumen, el PPTN tenía efectos similares en la conservación de la densidad mineral ósea y volumen óseo trabecular tanto en tibia proximal como en vértebras lumbares. La discrepancia entre vértebras lumbares y tibia proximal en la respuesta a la administración de PPTN se encontró sólo a 0,733 $\mu\text{g/kg/día}$, lo que indicaba que PPTN a 0,733 $\mu\text{g/kg/día}$ prevenía completamente la pérdida ósea en vértebras lumbares y no conseguía hacerlo en tibia proximal. Por lo tanto, la DE_{50} de PPTN en la conservación de masa ósea porosa e inhibición de resorción ósea era menor de 0,733 $\mu\text{g/kg/día}$ en vértebras lumbares y entre 0,733 y 73,3 $\mu\text{g/kg/día}$ en tibia proximal.

499 75

Ejemplo 4: Reducción de los niveles de colesterol de conejos blancos de Nueva Zelanda alimentados con colesterol al 0,2%.

5 Se alimentaron conejos blancos de Nueva Zelanda
(hembras, de 3-4 meses de edad, de peso menor de 3 kg),
seis en cada grupo, con una dieta control de colesterol al
0,2% (100 g diarios de comida de conejos que contenía 0,2
g de colesterol) o una dieta de colesterol al 0,2% y una
10 composición farmacéutica que contenía un
agonista/antagonista de estrógeno o una dieta de colesterol
al 0,2% y una composición farmacéutica que contenía una
estatina o una dieta de colesterol al 0,2% y una
composición farmacéutica que contenía un
15 agonista/antagonista de estrógeno y una estatina a una
dosis equivalente a las dosis de agonista/antagonista de
estrógeno y estatina administradas a los grupos que reciben
dieta que contenía sólo agonista/antagonista de estrógeno
y sólo estatina. Después de 56 días, se recoge el plasma
20 o suero de los conejos y se determinan los niveles de
colesterol utilizando el procedimiento enzimático de Mao,
et al., Clin. Chem. (1983) 29:1890-1897.

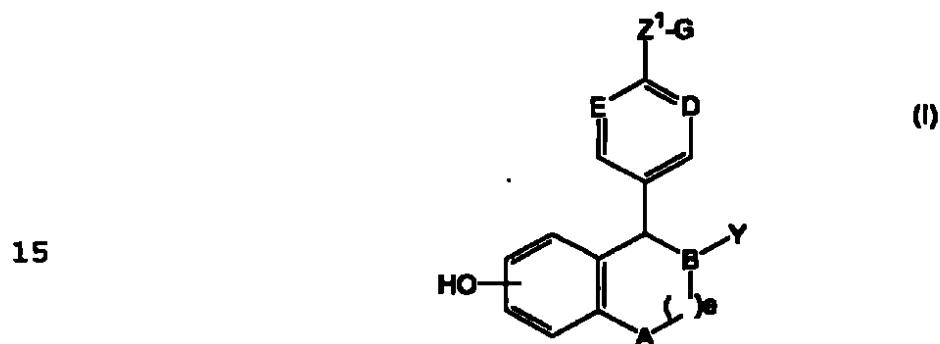
Habiéndose descrito la invención como antecede, se declara como propiedad los contenido en la presentes

REIVINDICACIONES

- 1. Una composición farmacéutica que comprende:**

5 (a) un agonista/antagonista de estrógeno, y
 (b) una estatina.

2. Una composición farmacéutica como la de la reivindicación 1, en la que el citado agonista/antagonista de estrógeno es un compuesto de la siguiente fórmula (I):



en la que

A se selecciona de CH_2 y NR ,

20 B, D y E se seleccionan independientemente de CH y N,
 Y es

- (a) fenilo, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁴,

- (b) naftilo, opcionalmente sustituido con 1-3
25 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁴,

501 ~~2~~

(c) cicloalquilo C_3-C_8 , opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 ,

5 (d) cicloalquenilo C_3-C_8 , opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 ,

(e) un heterociclo de cinco miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por $-O-$, $-NR^2-$ y $-S(O)_n-$, opcionalmente sustituido con 1-3
10 sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 ,

(f) un heterociclo de seis miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por $-O-$, $-NR^2-$ y $-S(O)_n-$, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 , o

15 (g) un sistema de anillos bicíclico que consta de un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros condensado con un anillo fenilo, conteniendo el citado anillo heterocíclico hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por $-O-$, $-NR^2-$ y $-S(O)_n-$,
20 opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 ,

Z^1 es

- 25 (a) $-(CH_2)_pW(CH_2)_q-$,
(b) $-O(CH_2)_pCR^5R^6-$,
(c) $-O(CH_2)_pW(CH_2)_q-$,

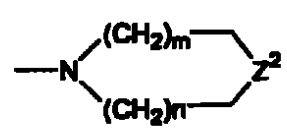
502 185

(d) $-\text{OCHR}^2\text{CHR}^3-$, o

(e) $-\text{SCHR}^2\text{CHR}^3-$,

G es

(a) $-\text{NR}^7\text{R}^8$,



5

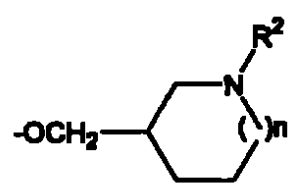
(b)

en la que n es 0, 1 o 2, m es 1, 2 o 3, Z^2 es $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, o $-\text{CH}_2-$, opcionalmente condensado en átomos de carbono adyacentes con uno o dos anillos fenilo y, opcionalmente, sustituido independientemente en carbono con uno a tres sustituyentes y, opcionalmente, independientemente en nitrógeno con un sustituyente químicamente adecuado seleccionado de R^4 , o

10

(c) una amina bicíclica que contiene 5 a 12 átomos de carbono, o formando puente o condensada y opcionalmente sustituida con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 , o

15



Z^1 y G en combinación pueden ser

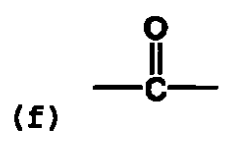
;

503 ~~503~~

W es

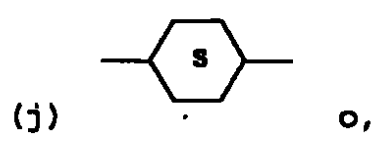
5

- (a) $-\text{CH}_2-$,
- (b) $-\text{CH}=\text{CH}-$,
- (c) $-\text{O}-$,
- (d) $-\text{NR}^2-$,
- (e) $-\text{S}(\text{O})_n-$



10

- (g) $-\text{CR}^2(\text{OH})-$,
- (h) $-\text{CONR}^2-$,
- (i) $-\text{NR}^2\text{CO}-$,



- (k) $-\text{C}\equiv\text{C}-$,

R es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ,

15

R^2 y R^3 son independientemente

- (a) hidrógeno, o
- (b) alquilo C_1-C_4 ,

R^4 es

- (a) hidrógeno,

504
585

- (b) halógeno,
(c) alquilo C₁-C₆,
(d) alcoxi C₁-C₄,
(e) aciloxi C₁-C₄,
5 (f) alquiltio C₁-C₄,
(g) alquisulfinilo C₁-C₄,
(h) alquisulfonilo C₁-C₄,
(i) hidroxialquilo C₁-C₄,
(j) arilalquilo C₁-C₄,
10 (k) -CO₂H,
(l) -CN,
(m) -CONHOR,
(n) -SO₂NHR,
(o) -NH₂,
15 (p) alquilamino C₁-C₄,
(q) dialquilamino C₁-C₄,
(r) -NHSO₂R,
(s) -NO₂-
(t) -arilo, o
20 (u) -OH,

R⁵ y R⁶ son independientemente alquilo C₁-C₈ o forman conjuntamente un anillo carbocíclico C₃-C₁₀,

R⁷ y R⁸ son independientemente

- (a) fenilo,
25 (b) un anillo carbocíclico C₃-C₁₀, saturado o

505
1782

insaturado,

(c) un anillo heterocíclico C_3-C_{10} que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de -O-, -N- y -S-,

(d) H,

5 (e) alquilo C_1-C_6 , o

(f) forman un anillo de 3 a 8 miembros que contiene nitrógeno con R^5 o R^6 ,

R^7 y R^8 en forma lineal o de anillo pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_6 , halógeno, alcoxi, hidroxí y carboxi,

un anillo formado por R^7 y R^8 puede estar opcionalmente condensado con un anillo fenilo,

e es 0, 1 o 2,

15 m es 1, 2 o 3,

n es 0, 1 o 2,

p es 0, 1, 2 o 3,

q es 0, 1, 2 o 3,

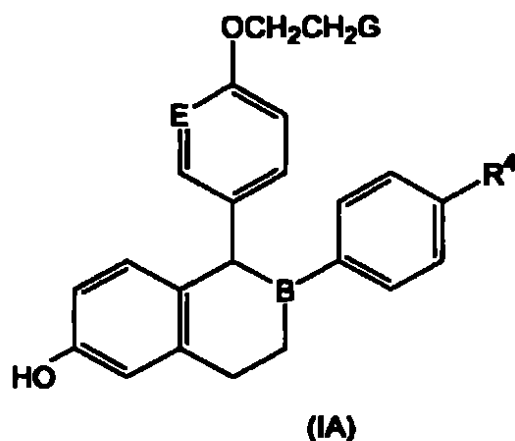
o un isómero óptico o geométrico de éste, o una sal, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o promedicamento de éste farmacéuticamente aceptable.

3. Una composición farmacéutica como la de la reivindicación 2, en la que el citado agonista/antagonista de estrógeno es un compuesto de fórmula (IA):

506 27

90

5



en la que G es

10



15 R^4 es H, OH, F o Cl, y B y E se seleccionan independientemente de CH y N o un isómero óptico o geométrico de éste, o una sal, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o promedicamento de éste farmacéuticamente aceptable.

20 4. Una composición farmacéutica como la de la reivindicación 3, en la que el citado agonista/antagonista de estrógeno es (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol o un isómero óptico o geométrico de éste, o una sal, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o promedicamento de éste

25 farmacéuticamente aceptable.

507
17/5

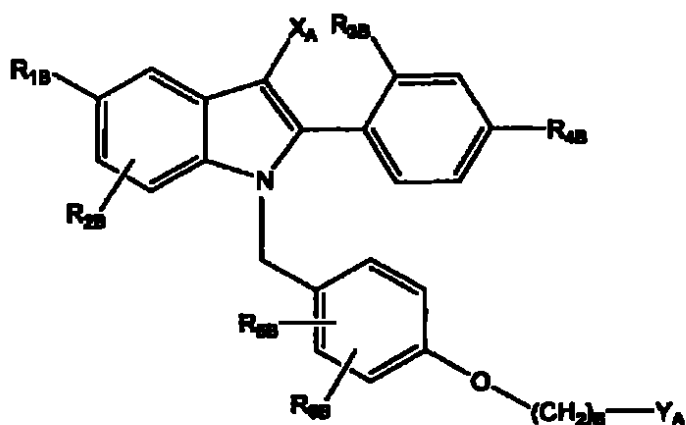
5. Una composición farmacéutica como la de la reivindicación 4 en la que el citado agonista/antagonista de estrógeno está en forma de una sal de D-tartrato.

5 6. Una composición farmacéutica como la de la reivindicación 1, en la que el citado agonista/antagonista de estrógeno se selecciona del grupo constituido por tamoxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, raloxifeno, toremifeno, centcromano, idoxifeno, 6-(4-hidroxfenil)-5-[4-(2-
10 piperidin-1-il-etoxi)bencil]naftalen-2-ol, {4-[2-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-il)etoxi]fenil}-[6-hidroxi-2-(4-hidroxfenil)benzo[b]tiofen-3-il]metanona, EM-652, EM-800, GW 5638, GW 7604 y los isómeros ópticos o geométricos de éstos, y las sales, N-óxidos, ésteres, sales de amonio
15 cuaternario y promedicamentos farmacéuticamente aceptables de éstos.

7. Una composición farmacéutica como la de la reivindicación 1, en la que el citado agonista/antagonista
20 de estrógeno es un compuesto seleccionado de fórmulas V o VI:

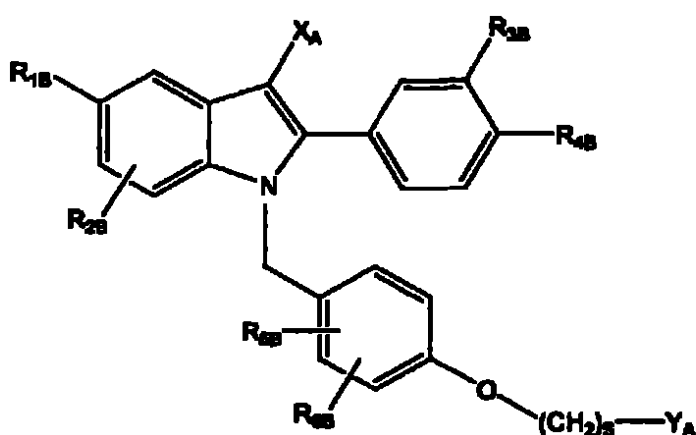
508, 12

5



(V)

10



(VI)

15

en las que;

R_{1B} se selecciona de H, OH, $-O-C(O)-$ alquilo C_1-C_{12} (cadena lineal o ramificada), $-O-$ alquilo C_1-C_{12} (cadena lineal, ramificada o cíclica) o halógenos o éteres halogenados C_1-C_4 ,

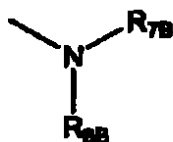
R_{2B} , R_{3B} , R_{4B} , R_{5B} y R_{6B} se seleccionan independientemente de H, OH, $-O-C(O)-$ alquilo C_1-C_{12} (cadena lineal o ramificada), $-O-$ alquilo C_1-C_{12} (cadena lineal, ramificada o cíclica), halógenos o éteres halogenados C_1-C_4 , ciano,

509 25

alquilo C_1-C_6 (cadena lineal o ramificada), o trifluorometilo, con la condición de que cuando R_{1B} es H, R_{2B} no es OH.

5 X_A se selecciona de H, alquilo C_1-C_6 , ciano, nitro, trifluorometilo y halógeno,

S es 2 o 3,



Y_A es el resto:

en el que:

10 a) R_{7B} y R_{8B} se seleccionan independientemente del grupo de H, alquilo C_1-C_6 , o fenilo opcionalmente sustituido por CN, alquilo C_1-C_6 (cadena lineal o ramificada), alcoxi C_1-C_6 (cadena lineal o ramificada), halógeno, -OH, -CF₃ o -OCF₃, o

15

b) R_{7B} y R_{8B} se concatenan para formar un heterociclo de cinco miembros saturado que contiene un heteroátomo de nitrógeno, estando el heterociclo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del

570
27/5

grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁-C₄, trihalometilo, alcoxi C₁-C₄, trihalometoxi, aciloxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, hidroxialquilo (C₁-C₄), -CO₂H, -CN,

5 -CONHR_{1B}, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂,
-NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂, o fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo (C₁-C₄), o

c) R_{7B} y R_{8B} se concatenan para formar un heterociclo de
10 seis miembros saturado que contiene un heteroátomo de nitrógeno, estando el heterociclo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁-C₄, trihalometilo, alcoxi C₁-C₄, trihalometoxi, aciloxi
15 C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, hidroxialquilo (C₁-C₄), -CO₂H, -CN,
-CONHR_{1B}, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂,
-NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ o fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo (C₁-C₄), o

20

d) R_{7B} y R_{8B} se concatenan para formar un heterociclo de
siete miembros saturado que contiene un heteroátomo de nitrógeno, estando el heterociclo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del
25 grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo

511 ~~5~~

C₁-C₄, trihalometilo, alcoxi C₁-C₄, trihalometoxi, aciloxi
C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo
C₁-C₄, hidroxialquilo (C₁-C₄), -CO₂H, -CN,
-CONHR_{1B}, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂,
5 -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ o fenilo opcionalmente sustituido
con 1-3 alquilo (C₁-C₄), o

e) R_{7B} y R_{8B} se concatenan para formar un heterociclo de
ocho miembros saturado que contiene un heteroátomo de
10 nitrógeno, estando el heterociclo opcionalmente sustituido
con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del
grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo
C₁-C₄, trihalometilo, alcoxi C₁-C₄, trihalometoxi, aciloxi
C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo
15 C₁-C₄, hidroxialquilo (C₁-C₄), -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, -
NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂,
-NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ o fenilo opcionalmente sustituido
con 1-3 alquilo (C₁-C₄), o

20 f) R_{7B} y R_{8B} se concatenan para formar un heterociclo
bicíclico saturado que contiene 6-12 átomos de carbono
formando puente o condensado y que contiene un heteroátomo
de nitrógeno, estando el heterociclo opcionalmente
sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados
25 independientemente del grupo constituido por hidrógeno,

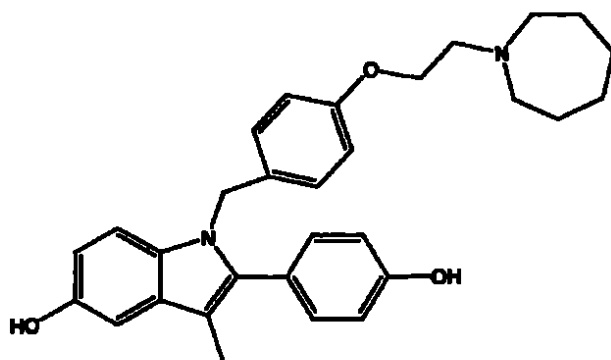
512

hidroxilo, halo, alquilo C₁-C₄, trihalometilo, alcoxi C₁-C₄, trihalometoxi, aciloxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, hidroxialquilo (C₁-C₄), -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂,

5 -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂,
-NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ o fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo (C₁-C₄),

o un isómero óptico o geométrico de éste, o una sal, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o promedicamento
10 de éste farmacéuticamente aceptable.

8. Una composición farmacéutica como la de la reivindicación 7, en la que el citado agonista/antagonista de estrógeno es el compuesto TSE-24 de fórmula Va
15 siguiente:



(Va)

o un isómero óptico o geométrico de éste, o una sal, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o promedicamento
25 de éste farmacéuticamente aceptable.

5



20

25

514
X

miembro seleccionado del grupo constituido por
simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina,
fluindostatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina,
dihidrocompactina, compactina, lovastatina, atorvastatina,
5 bervastatina, NK-104, ZD-4522 e isómeros ópticos y
geométricos de éstas, y sales de adición de ácido, N-
óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y
promedicamentos de éstas no tóxicos farmacológicamente
aceptables.

10

11. Una composición farmacéutica como la de la
reivindicación 2, en la que la citada estatina es un
miembro seleccionado del grupo constituido por
simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina,
15 fluindostatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina,
dihidrocompactina, compactina, lovastatina, atorvastatina,
bervastatina, NK-104, ZD-4522 e isómeros ópticos y
geométricos de éstas, y sales de adición de ácido, N-
óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y
20 promedicamentos de éstas no tóxicos farmacológicamente
aceptables.

25

12. Una composición farmacéutica como la de la
reivindicación 5, en la que la citada estatina es un
miembro seleccionado del grupo constituido por

simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, fluindostatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, dihidrocompactina, compactina, lovastatina, atorvastatina, bervastatina, NK-104, ZD-4522 e isómeros ópticos y geométricos de éstas, y sales de adición de ácido, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y promedicamentos de éstas no tóxicos farmacológicamente aceptables.

10 13. Una composición farmacéutica como la de la reivindicación 8, en la que la citada estatina es un miembro seleccionado del grupo constituido por simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, fluindostatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, 15 dihidrocompactina, compactina, lovastatina, atorvastatina, bervastatina, NK-104, ZD-4522 e isómeros ópticos y geométricos de éstas, y sales de adición de ácido, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y promedicamentos de éstas no tóxicos farmacológicamente 20 aceptables.

14. Una composición farmacéutica como la de la reivindicación 5, en la que la citada estatina es atorvastatina o un isómero óptico o geométrico de ésta, o 25 una sal, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o

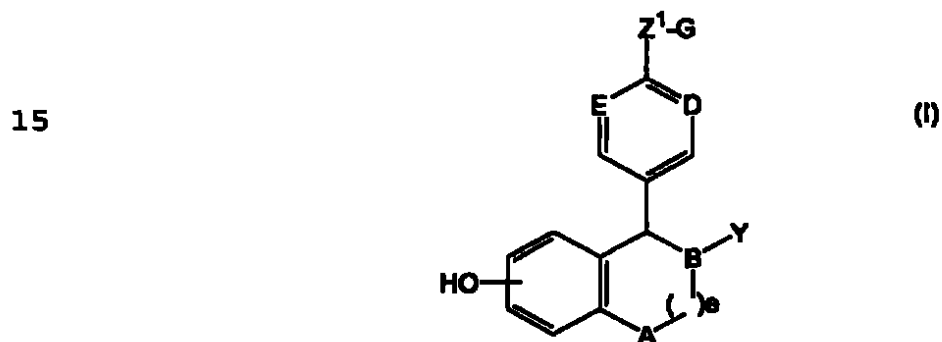
576

promedicamento de ésta farmacéuticamente aceptable.

15. Un procedimiento para estimular la formación de hueso y/o prevenir la pérdida ósea y/o reducir el colesterol en sangre que comprende:

coadministrar a un sujeto necesitado de ello una cantidad eficaz de un agonista/antagonista de estrógeno y una estatina.

16. Un procedimiento como el de la reivindicación 15, en el que el citado agonista/antagonista de estrógeno es un compuesto de fórmula siguiente (I):



20 en la que

A se selecciona de CH₂ y NR,

B, D y E se seleccionan independientemente de CH y N,

Y es

(a) fenilo, opcionalmente sustituido con 1-3

25 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁴,

517
Z

(b) naftilo, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 ,

(c) cicloalquilo C_3-C_8 , opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 ,

(d) cicloalqueno C_3-C_8 , opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 ,

(e) un heterociclo de cinco miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por -O-, -NR²- y -S(O)_n-, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 ,

(f) un heterociclo de seis miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por -O-, -NR²- y -S(O)_n-, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 , o

(g) un sistema de anillos bicíclico que consta de un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros condensado con un anillo fenilo, conteniendo el citado anillo heterocíclico hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por -O-, -NR²- y -S(O)_n-, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 ,

Z^1 es

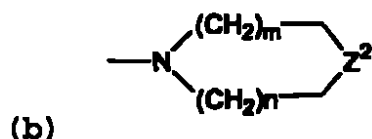
(a) $-(CH_2)_pW(CH_2)_q-$,

578
275

- (b) $-O(CH_2)_pCR^5R^6-$,
- (c) $-O(CH_2)_pW(CH_2)_q-$,
- (d) $-OCHR^2CHR^3-$, o
- (e) $-SCHR^2CHR^3-$,

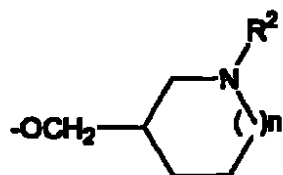
5 G es

- (a) $-NR^7R^8$,



10 en la que n es 0, 1 o 2, m es 1, 2 o 3, Z² es
-NH-, -O-, -S-, o -CH₂-, opcionalmente condensado en átomos
de carbono adyacentes con uno o dos anillos fenilo y,
opcionalmente, sustituido independientemente en carbono con
uno a tres sustituyentes y, opcionalmente,
independientemente en nitrógeno con un sustituyente
químicamente adecuado seleccionado de R⁴, o

15 (c) una amina bicíclica que contiene 5 a 12
átomos de carbono, formando puente o condensada y
opcionalmente sustituida con 1-3 sustituyentes
seleccionados independientemente de R⁴, o



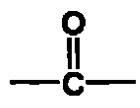
Z¹ y G en combinación pueden ser :

519 27

W es

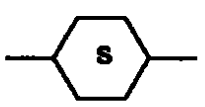
- (a) $-\text{CH}_2-$,
- (b) $-\text{CH}=\text{CH}-$,
- (c) $-\text{O}-$,
- 5 (d) $-\text{NR}^2-$,
- (e) $-\text{S}(\text{O})_n-$

(f)



- (g) $-\text{CR}^2(\text{OH})-$,
- 10 (h) $-\text{CONR}^2-$,
- (i) $-\text{NR}^2\text{CO}-$,

(j)



o,

(k) $-\text{C}\equiv\text{C}-$,

15 R es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ,
 R^2 y R^3 son independientemente

- (a) hidrógeno, o
- (b) alquilo C_1-C_4 ,

R^4 es

- 20 (a) hidrógeno,
- (b) halógeno,
- (c) alquilo C_1-C_6 ,
- (d) alcoxi C_1-C_4 ,
- (e) aciloxi C_1-C_4 ,
- 25 (f) alquiltio C_1-C_4 ,

500
175

- (g) alquisulfinilo C_1-C_4 ,
(h) alquisulfonilo C_1-C_4 ,
(i) hidroxialquilo C_1-C_4 ,
(j) arilalquilo C_1-C_4 ,
5 (k) $-CO_2H$,
(l) $-CN$,
(m) $-CONHOR$,
(n) $-SO_2NHR$,
(o) $-NH_2$,
10 (p) alquilamino C_1-C_4 ,
(q) dialquilamino C_1-C_4 ,
(r) $-NHSO_2R$,
(s) $-NO_2-$
(t) $-arilo$, o
15 (u) $-OH$,

 R^5 y R^6 son independientemente alquilo C_1-C_8 o forman
conjuntamente un anillo carbocíclico C_3-C_{10} ,

 R^7 y R^8 son independientemente
 (a) fenilo,
20 (b) un anillo carbocíclico C_3-C_{10} , saturado o
insaturado,
 (c) un anillo heterocíclico C_3-C_{10} que contiene
hasta dos heteróatomos seleccionados de $-O-$, $-N-$ y $-S-$,
 (d) H ,
25 (e) alquilo C_1-C_6 , o

54
25

(f) forman un anillo de 3 a 8 miembros que contiene nitrógeno con R^5 o R^6 ,

R^7 y R^8 en forma lineal o de anillo pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_6 , halógeno, alcoxí, hidroxí y carboxí,

un anillo formado por R^7 y R^8 puede estar opcionalmente condensado con un anillo fenilo,

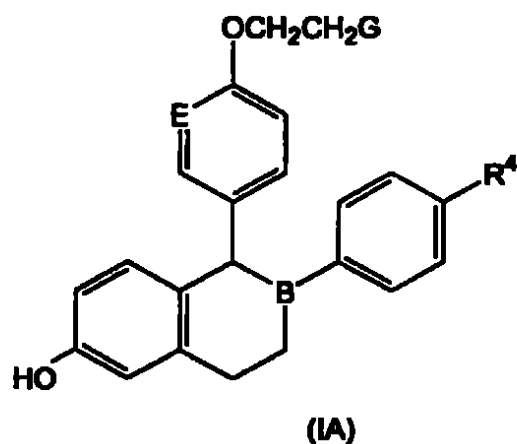
e es 0, 1 o 2,
m es 1, 2 o 3,
n es 0, 1 o 2,
p es 0, 1, 2 o 3,
q es 0, 1, 2 o 3,

o un isómero óptico o geométrico de éste, o una sal, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o promedicamento de éste farmacéuticamente aceptables.

17. Un procedimiento como el de la reivindicación 16, en el que el citado agonista/antagonista de estrógeno es un compuesto de fórmula (IA):

572
~~573~~

5



10

en la que G es



15

R^4 es H, OH, F o Cl, y B y E se seleccionan independientemente de CH y N o un isómero óptico o geométrico de éste, o una sal, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o promedicamento de éste farmacéuticamente aceptable.

20

18. Un procedimiento como el de la reivindicación 17, en el que el citado agonista/antagonista de estrógeno es (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol o un isómero óptico o geométrico de éste, o una sal, N-óxido, éster, sal de amonio

25

563
725

cuaternario o promedicamento de éste farmacéuticamente aceptable.

19. Un procedimiento como el de la reivindicación 18 en
5 ela que el citado agonista/antagonista de estrógeno está
 en forma de una sal de D-tartrato.

20. Un procedimiento como el de la reivindicación 15, en
el que el citado agonista/antagonista de estrógeno se
10 selecciona del grupo constituido por tamoxifeno, 4-
 hidroxitamoxifeno, raloxifeno, toremifeno, centcromano,
 idoxifeno, 6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-
 etoxi)bencil]naftalen-2-ol, {4-[2-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-
 2-il)etoxi]fenil} - [6-hidroxi-2-(4-
15 hidroxifenil)benzo[b]tiofen-3-il]metanona, EM-652, EM-800,
 GW 5638, GW 7604 y los isómeros ópticos o geométricos de
 éstos, y las sales, N-óxidos, ésteres, sales de amonio
 cuaternario y promedicamentos farmacéuticamente aceptables
 de éstos.

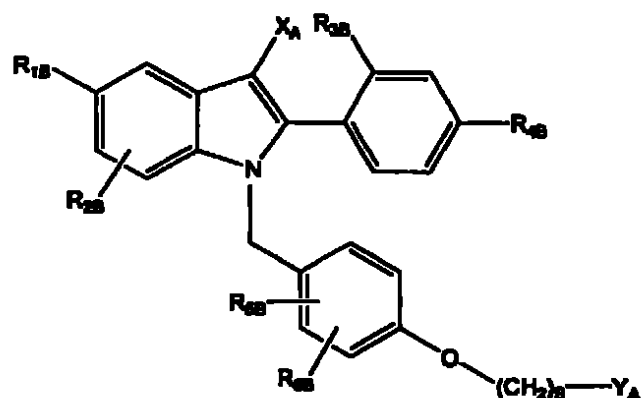
20

21. Un procedimiento como el de la reivindicación 15, en
el que el citado agonista/antagonista de estrógeno es un
compuesto seleccionado de las fórmula V o VI:

25

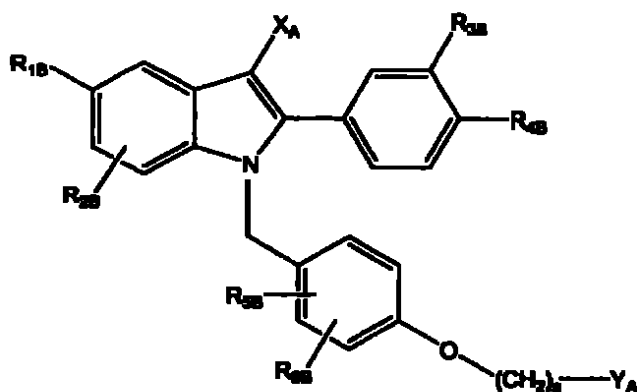
524

5



(V)

10



(VI)

15

en las que;

R_{1B} se selecciona de H, OH, $-O-C(O)-$ alquilo C_1-C_{12} (cadena lineal o ramificada), $-O-$ alquilo C_1-C_{12} (cadena lineal, ramificada o cíclica) o halógenos o éteres halogenados C_1-C_4 .

R_{2B} , R_{3B} , R_{4B} , R_{5B} y R_{6B} se seleccionan independientemente de H, OH, $-O-C(O)-$ alquilo C_1-C_{12} (cadena lineal o ramificada), $-O-$ alquilo C_1-C_{12} (cadena lineal, ramificada o cíclica), halógenos o éteres halogenados C_1-C_4 , ciano, alquilo C_1-C_6 (cadena lineal o ramificada), o

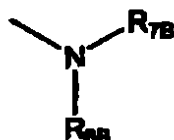
562

trifluorometilo, con la condición de que cuando R_{1B} es H, R_{2B} no es OH.

X_A se selecciona de H, alquilo C_1-C_6 , ciano, nitro,
5 trifluorometilo y halógeno,

S es 2 o 3,

Y_A es el resto:



10 en el que

a) R_{7B} y R_{8B} se seleccionan independientemente del grupo de
H, alquilo C_1-C_6 , o fenilo opcionalmente sustituido por CN,
alquilo C_1-C_6 (cadena lineal o ramificada), alcoxi C_1-C_6
(cadena lineal o ramificada), halógeno, -OH, -CF₃ o -OCF₃,
15 o

b) R_{7B} y R_{8B} se concatenan para formar un heterociclo
saturado de cinco miembros que contiene un heteroátomo de
nitrógeno, estando el heterociclo opcionalmente sustituido
20 con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del
grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo
 C_1-C_4 , trihalometilo, alcoxi C_1-C_4 , trihalometoxi, aciloxi
 C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , alquilsulfinilo C_1-C_4 , alquilsulfonilo
 C_1-C_4 , hidroxialquilo (C_1-C_4), -CO₂H, -CN,
25 -CONHR_{1B}, -NH₂, -NH(alquilo C_1-C_4), -N(alquilo C_1-C_4)₂,

586
S

-NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂, o fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo (C₁-C₄), o

5 c) R_{7B} y R_{8B} se concatenan para formar un heterociclo saturado de seis miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno, estando el heterociclo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁-C₄, trihalometilo, alcoxi C₁-C₄, trihalometoxi, aciloxi 10 C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, hidroxialquilo (C₁-C₄), -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ o fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo (C₁-C₄), o

15

d) R_{7A} y R_{8B} se concatenan para formar un heterociclo saturado de siete miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno, estando el heterociclo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo 20 C₁-C₄, trihalometilo, alcoxi C₁-C₄, trihalometoxi, aciloxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, hidroxialquilo (C₁-C₄), -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, 25 -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ o fenilo opcionalmente sustituido

507
E

con 1-3 alquilo (C_1-C_4), o

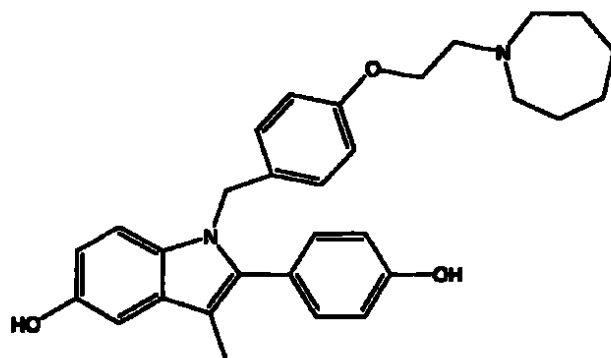
e) R_{7B} y R_{8B} se concatenan para formar un heterociclo saturado de ocho miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno, estando el heterociclo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C_1-C_4 , trihalometilo, alcoxi C_1-C_4 , trihalometoxi, aciloxi C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , alquilsulfinilo C_1-C_4 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , hidroxialquilo (C_1-C_4), $-CO_2H$, $-CN$, $-CONHR_{1B}$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-NHSO_2R_{1B}$, $-NHCOR_{1B}$, $-NO_2$ o fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo (C_1-C_4), o

f) R_{7B} y R_{8B} se concatenan para formar un heterociclo bicíclico saturado que contiene 6-12 átomos de carbono formando puente o condensado y que contiene un heteroátomo de nitrógeno, estando el heterociclo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C_1-C_4 , trihalometilo, alcoxi C_1-C_4 , trihalometoxi, aciloxi C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , alquilsulfinilo C_1-C_4 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , hidroxialquilo (C_1-C_4), $-CO_2H$, $-CN$, $-CONHR_{1B}$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-NHSO_2R_{1B}$, $-NHCOR_{1B}$,

-NO₂ o fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo (C₁-C₄),

o un isómero óptico o geométrico de éste, o una sal, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o promedicamento de éste farmacéuticamente aceptable.

22. Un procedimiento como el de la reivindicación 15, en el que el citado agonista/antagonista de estrógeno es el compuesto TSE-24 de fórmula Va siguiente:



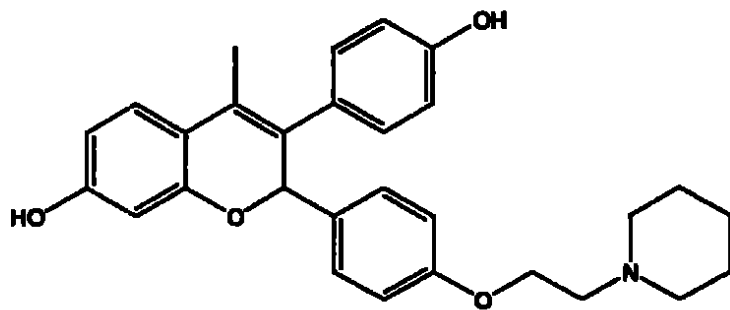
(Va)

o un isómero óptico o geométrico de éste, o una sal, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o promedicamento de éste farmacéuticamente aceptable.

23. Un procedimiento como el de la reivindicación 15, en el que el citado agonista/antagonista de estrógeno es EM-652 de fórmula III siguiente o EM-800 de fórmula IV siguiente:

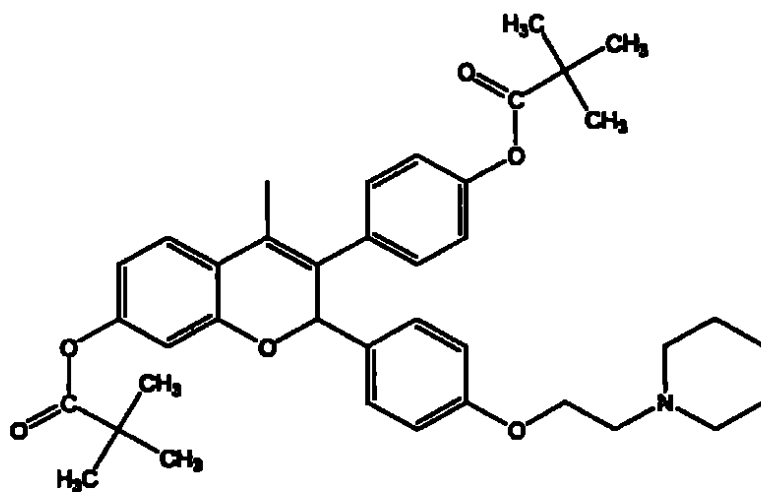
529


5



(III)

10



(IV)

15

o un isómero óptico o geométrico de éstos, o una sal, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o promedicamento de éstos farmacéuticamente aceptable.

20

24. Un procedimiento como el de la reivindicación 15, en el que la citada estatina es un miembro seleccionado del grupo constituido por simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, fluindostatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, dihidrocompactina, compactina,

25

lovastatina, atorvastatina, bervastatina, NK-104, ZD-4522

530
X
5

e isómeros ópticos y geométricos de éstas, y sales de adición de ácido, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternarias y promedicamentos de éstas no tóxicos farmacológicamente aceptables.

5

25. Un procedimiento como el de la reivindicación 16, en el que la citada estatina es un miembro seleccionado del grupo constituido por simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, fluindostatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, dihidrocompactina, compactina, lovastatina, atorvastatina, bervastatina, NK-104, ZD-4522 e isómeros ópticos y geométricos de éstas, y sales de adición de ácido, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y promedicamentos de éstas no tóxicos farmacológicamente aceptables.

15

26. Un procedimiento como el de la reivindicación 18, en el que la citada estatina es un miembro seleccionado del grupo constituido por simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, fluindostatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, dihidrocompactina, compactina, lovastatina, atorvastatina, bervastatina, NK-104, ZD-4522 e isómeros ópticos y geométricos de éstas, y sales de adición de ácido, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y promedicamentos de éstas no tóxicos

20

25

531
X
5

farmacológicamente aceptables.

27. Un procedimiento como el de la reivindicación 22, en el que la citada estatina es un miembro seleccionado del grupo constituido por simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, fluindostatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, dihidrocompactina, compactina, lovastatina, atorvastatina, bervastatina, NK-104, ZD-4522 e isómeros ópticos y geométricos de éstas, y sales de adición de ácido, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternario y promedicamentos de éstas no tóxicos farmacológicamente aceptables.

28. Un procedimiento como el de la reivindicación 16, en el que el tratamiento tiene una propensión concomitante reducida a los efectos adversos asociados con la administración de estrógenos.

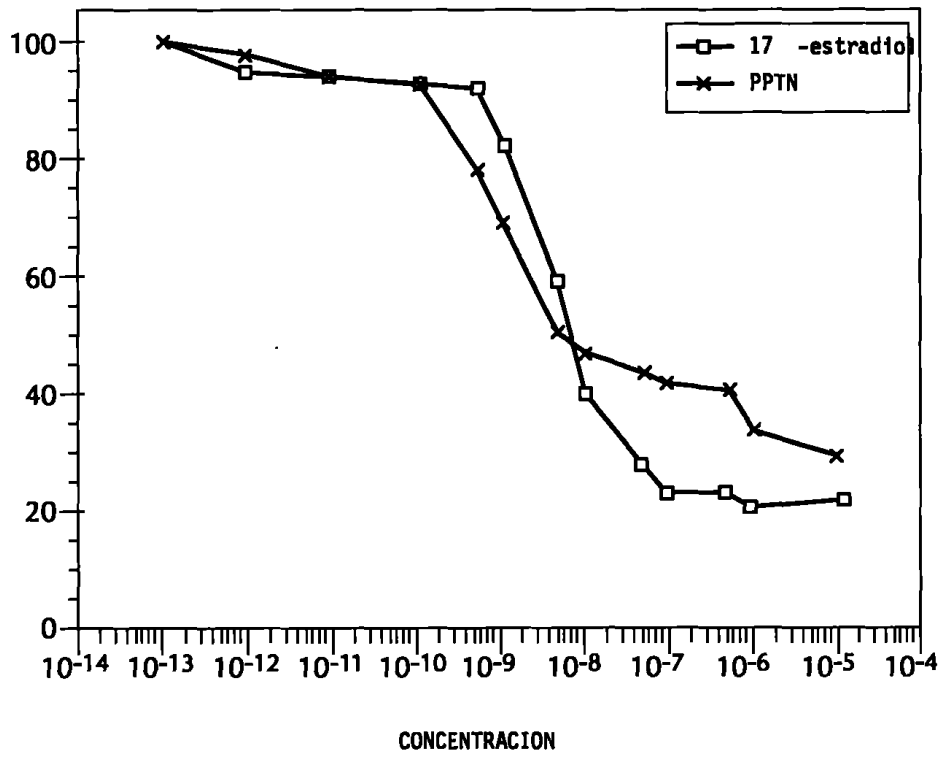
29. Un procedimiento como el de la reivindicación 18, en el que la citada estatina es atorvastatina o un isómero óptico o geométrico de ésta, o una sal, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternario o promedicamento de ésta farmacéuticamente aceptable.

532
7/5

RESUMEN

Esta invención se refiere a procedimientos, composiciones farmacéuticas y estuches útiles en la estimulación de la formación de hueso y/o prevención de la pérdida ósea y reducción del colesterol en sangre. Las composiciones están compuestas por un agonista/antagonista de estrógeno como primer componente activo y una estatina como segundo componente activo y un vehículo, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones y procedimientos de tratamiento son eficaces, reduciendo sustancialmente la propensión concomitante a efectos adversos asociada con la administración de estrógenos.

FIG. 1



NOTA: SE RETIRA
EL FOLIO 540,
CORRESPONDIENTE
AL EXTRACTO PARA
PUBLICACION.
02046
12/12/2002

Folios 538 y 539
faltantes
Cm

REQUISITOS MINIMOS PARA ADM

Radicacion : 00098264 00000000

Folios: 540

Fecha (MD): 2000-12-28 18:26:04

Tramite : 002 PATENTES D I REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- Descripción de la invención [X]
- Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- Representación gráfica del esquema de trazado []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha: _____

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
CARLOS R. OLARTE
Apoderado sustituto

REFERENCIA:	Radicación No.	00-98264
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0922
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Para efectos de entendimiento, y posterior digitalización de la solicitud es importante que los documentos aportados se encuentren completos, por lo tanto se sugiere enviar un nuevo capítulo reivindicatorio, ya que el presentado con la solicitud contiene defectos en la numeración.
- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).
- Debe indicarse tanto el nombre como el domicilio del inventor (Art. 27-e, D 486/00).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 29 MAR. 2001.

202027/202022